

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ofev 100 mg kapsułki miękkie

Ofev 150 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ofev 100 mg kapsułki miękkie

Jedna kapsułka miękka zawiera 100 mg nintedanibu (w postaci ezylanu)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka 100 mg zawiera 1,2 mg lecytyny sojowej.

Ofev 150 mg kapsułki miękkie

Jedna kapsułka miękka zawiera 150 mg nintedanibu (w postaci ezylanu)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka 150 mg zawiera 1,8 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka (kapsułka).

Ofev 100 mg kapsułki miękkie

Produkt leczniczy Ofev 100 mg kapsułki miękkie to podłużne, nieprzejrzyste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brzoskwiowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „100”.

Ofev 150 mg kapsułki miękkie

Produkt leczniczy Ofev 150 mg kapsułki miękkie to podłużne, nieprzejrzyste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brązowym z nadrukowanym z jednej strony czarnym symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „150”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ofev jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. idiopathic pulmonary fibrosis, IPF).

Produkt leczniczy Ofev jest również wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ang. interstitial lung disease, ILD) o fenotypie postępującym (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Ofev jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ang. systemic sclerosis associated interstitial lung disease, SSc-ILD).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w zakresie leczenia chorób, w których produkt leczniczy Ofev jest zatwierdzony.

Dawkowanie

Zalecana dawka nintedanibu to 150 mg dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach.

Dawka 100 mg dwa razy na dobę jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg dwa razy na dobę.

W razie pominięcia dawki należy wznowić podawanie leku w następnym zaplanowanym terminie i w zalecanej dawce. W razie pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dawki dodatkowej. Nie stosować dawki większej od zalecanej maksymalnej dawki dobowej 300 mg.

Dostosowanie dawki

Leczenie działań niepożądanych produktu leczniczego Ofev, oprócz stosownego leczenia objawowego (patrz punkty 4.4 i 4.8) może obejmować zmniejszenie dawki i okresowe przerwanie podawania leku do czasu ustąpienia danego działania niepożądanego do poziomu umożliwiającego kontynuację leczenia. Leczenie produktem leczniczym Ofev można wznowić w pełnej dawce (150 mg dwa razy na dobę) lub zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę). Jeśli pacjent nie toleruje dawki 100 mg dwa razy na dobę, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem Ofev.

Jeżeli biegunka, nudności i (lub) wymioty utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia objawowego (w tym leczenia przeciwwymiotnego) konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Leczenie można wznowić stosując mniejszą dawkę (100 mg dwa razy na dobę) lub pełną dawkę (150 mg dwa razy na dobę). W razie utrzymującej się ciężkiej biegunki, nudności i (lub) wymiotów pomimo leczenia objawowego należy zaprzestać leczenia produktem leczniczym Ofev (patrz punkt 4.4).

W razie przerwania leczenia z powodu zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) do poziomu $> 3 \times$ górna granica normy (GGN), po powrocie aktywności aminotransferaz do wartości wyjściowych leczenie produktem leczniczym Ofev można ponownie rozpocząć w zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę), którą następnie można zwiększyć do pełnej dawki (150 mg dwa razy na dobę) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma konieczności dostosowania dawki w zależności od wieku pacjenta. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat zachodzi większe prawdopodobieństwo konieczności zmniejszenia dawki w celu opanowania działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek. Nie badano bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki nintedanibu u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Zaburzenie czynności wątroby

Zalecana dawka produktu Ofev u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh) wynosi 100 mg dwa razy na dobę, w przybliżeniu co 12 godzin. W razie wystąpienia działań niepożądanych u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh) należy rozważyć wstrzymanie lub całkowite przerwanie leczenia. Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności nintedanibu u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby B i C w skali Child-Pugh. Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Ofev pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ofev u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ofev jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułki powinny być przyjmowane podczas posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, przy czym nie wolno ich żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Nadwrażliwość na nintedanib, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia żołądka i jelit

Biegunka

W badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) biegunka była najczęstszym działaniem niepożądanym ze strony żołądka i jelit (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów działanie niepożądane miało nasilenie łagodne do umiarkowanego i występowało w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano poważne przypadki biegunki prowadzące do odwodnienia i zaburzeń gospodarki elektrolitowej. Pacjentów należy leczyć bezpośrednio po wystąpieniu pierwszych objawów, stosując odpowiednie nawodnienie i przeciwbiegunkowe produkty lecznicze, np. loperamid; biegunka może wymagać zmniejszenia dawki lub przerwania leczenia. Leczenie produktem leczniczym Ofev można wznowić w zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę) lub pełnej dawce (150 mg dwa razy na dobę). W razie uporczywej ciężkiej biegunki utrzymującej się pomimo leczenia objawowego, należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Ofev.

Nudności i wymioty

Nudności i wymioty były często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów z nudnościami i wymiotami zdarzenie to miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. W badaniach klinicznych nudności prowadziły do zakończenia stosowania produktu leczniczego Ofev u nie więcej niż 2,1% pacjentów, a wymioty prowadziły do zakończenia stosowania produktu leczniczego Ofev u nie więcej niż 1,4% pacjentów.

W razie utrzymywania się objawów pomimo odpowiedniego leczenia wspomagającego (w tym stosowania leków przeciwwymiotnych) konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Leczenie można wznowić w zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę) lub pełnej dawce (150 mg dwa razy na dobę). W razie uporczywych ciężkich objawów należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Ofev.

Czynność wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu Ofev u pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby. W związku z tym nie zaleca się leczenia produktem Ofev takich pacjentów (patrz punkt 4.2). Z powodu zwiększonej ekspozycji ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być większe u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh). Pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh) należy leczyć stosując zmniejszone dawki produktu Ofev (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Podczas leczenia nintedanibem obserwowano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby, w tym ciężkie uszkodzenia wątroby zakończone zgonem. Większość zdarzeń dotyczących wątroby występuje w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Z tego powodu należy oznaczać aktywność

aminotransferaz i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia oraz w pierwszym miesiącu leczenia produktem leczniczym Ofev. Następnie w trakcie dwóch kolejnych miesięcy leczenia pacjentów należy monitorować w regularnych odstępach czasu i później okresowo (np. przy każdej wizycie pacjenta) lub gdy jest to wskazane klinicznie.

W większości przypadków zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna (ALP), gamma-glutamylotransferaza (GGT), patrz punkt 4.8) i podwyższenie stężenia bilirubiny było odwracalne po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania produktu leczniczego. W razie oznaczenia zwiększenia stężenia aminotransferaz (AspAT lub AlAT) powyżej 3 x GGN zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Ofev lub zaprzestanie leczenia oraz uważne monitorowanie pacjenta. Po powrocie aktywności aminotransferaz do wartości wyjściowych leczenie produktem leczniczym Ofev można ponownie rozpocząć w pełnej dawce (150 mg dwa razy na dobę) lub ponownie rozpocząć w zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę), którą następnie można zwiększyć do pełnej dawki (patrz punkt 4.2). Jeśli podwyższenie wyników badania wątroby jest związane z podmiotowymi lub przedmiotowymi objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby, np. żółtaczką, należy na stałe zakończyć leczenie produktem leczniczym Ofev. Należy ocenić inne przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

U pacjentów z małą masą ciała (< 65 kg), u pacjentów rasy żółtej i u kobiet występuje wyższe ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Ekspozycja na nintedanib zwiększa się liniowo z wiekiem pacjentów, który również stanowi czynnik ryzyka zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 5.2). Zaleca się staranną obserwację pacjentów, u których występują te czynniki ryzyka.

Czynność nerek

U pacjentów stosujących nintedanib zgłaszano przypadki zaburzenia czynności/niewydolności nerek, w niektórych przypadkach zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

W trakcie leczenia nintedanibem pacjentów należy monitorować, zwracając szczególną uwagę na pacjentów, u których występują czynniki ryzyka zaburzeń czynności/niewydolności nerek.

W przypadku wystąpienia zaburzenia czynności/niewydolności nerek należy rozważyć modyfikację leczenia (patrz punkt 4.2 Dostosowanie dawki).

Krwawienia

Zahamowanie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawień.

Pacjenci ze znanym ryzykiem krwawienia, w tym pacjenci z wrodzoną predyspozycją do krwawień i otrzymujących leczenie przeciwzakrzepowe w pełnej dawce nie byli włączani do badań klinicznych. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki krwawień innych niż poważne oraz poważnych krwawień, z których niektóre zakończyły się zgonem (dotyczące zarówno pacjentów stosujących przeciwzakrzepowe produkty lecznicze lub inne produkty lecznicze mogące powodować krwawienie, jak i niestosujących takich leków). Dlatego też takich pacjentów należy leczyć produktem leczniczym Ofev tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z przebytym niedawno zawałem mięśnia sercowego lub udarem.

W badaniach klinicznych tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe zgłaszano niezbyt często (2,5% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 0,7% w grupie otrzymującej placebo w badaniach INPULSIS; 0,9% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 0,9% w grupie otrzymującej placebo w badaniu INBUILD; 0,7% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 0,7% w grupie otrzymującej placebo w badaniu SENSICIS).

W badaniach INPULSIS zawały mięśnia sercowego występowały u wyższego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev (1,6%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,5%), podczas gdy działania niepożądane odzwierciedlające chorobę niedokrwienną serca występowały z podobną częstością w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev i grupie otrzymującej placebo. W badaniu INBUILD zawał mięśnia sercowego obserwowano z niewielką częstością: 0,9% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 0,9% w grupie otrzymującej placebo. W

badaniu SENCIS zawał mięśnia sercowego obserwowano z niewielką częstością w grupie otrzymującej placebo (0,7%). Zawału serca nie obserwowano w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev. Należy zachować ostrożność przy leczeniu pacjentów z wyższym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, w tym z rozpoznaną chorobą wieńcową. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.

Tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaka i (lub) rozwarstwieniu tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania leku Ofev należy starannie rozważyć to ryzyko, zwłaszcza u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów leczonych nintedanibem. Ze względu na mechanizm działania nintedanibu pacjenci mogą być bardziej narażeni na zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniach klinicznych częstość występowania perforacji wynosiła do 0,3% w obydwu grupach leczenia. Ze względu na mechanizm działania nintedanibu pacjenci mogą być bardziej narażeni na perforacje przewodu pokarmowego. W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego, z których niektóre zakończyły się zgonem. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów po zabiegu chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, z owrzodzeniem trawiennym, chorobą uchyłkową jelit w wywiadzie lub otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy lub NLPZ. W związku z tym leczenie produktem leczniczym Ofev można rozpocząć co najmniej 4 tygodnie po zabiegu chirurgicznym jamy brzusznej. W przypadku pacjentów, u których dojdzie do perforacji przewodu pokarmowego, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym Ofev.

Nadciśnienie

Podawanie produktu leczniczego Ofev może powodować podwyższenie ciśnienia krwi. Należy mierzyć ciśnienie krwi okresowo i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Nadciśnienie płucne

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Ofev u pacjentów z nadciśnieniem płucnym.

Z badań INBUILD i SENCIS wykluczono pacjentów z istotnym nadciśnieniem płucnym (wskaźnik sercowy ≤ 2 l/min/m² lub pozajelitowe stosowanie epoprostenolu/treprostynilu, lub istotna niewydolność prawej komory serca).

Dlatego też pacjentów z nadciśnieniem płucnym należy leczyć produktem leczniczym Ofev tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

U pacjentów z nadciśnieniem płucnym zaleca się ściśle monitorowanie.

Powikłanie gojenia ran

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano zwiększonej częstości przypadków zaburzonego gojenia ran. Nintedanib, z uwagi na swój mechanizm działania, może zaburzać gojenie ran. Nie przeprowadzono badania mającego na celu ocenę wpływu nintedanibu na gojenie się ran. Dlatego też leczenie produktem leczniczym Ofev należy rozpocząć lub wznowić po przerwaniu leczenia na czas operacji w oparciu o kliniczną ocenę prawidłowego gojenia się rany.

Jednoczesne podawanie z pirfenidonem

Jednoczesne leczenie nintedanibem z pirfenidonem badano w dedykowanym badaniu farmakokinetycznym z udziałem pacjentów z IPF. Biorąc pod uwagę wyniki tego badania, nie ma dowodów na istnienie istotnej międzylekowej interakcji farmakokinetycznej pomiędzy nintedanibem a pirfenidonem w przypadku podawania ich w skojarzeniu (patrz punkt 5.2). Biorąc pod uwagę podobne profile bezpieczeństwa obydwu produktów leczniczych, można spodziewać się wystąpienia działań

niepożądanych wynikających z działania addytywnego, w tym zdarzeń niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego i wątroby. Nie określono bilansu korzyści i ryzyka jednoczesnego stosowania nintedanibu i pirfenidonu.

Wpływ na odstęp QT

W programie badań klinicznych nie stwierdzono dowodów na wydłużenie odstępu QT dla nintedanibu (punkt 5.1). Ponieważ wiadomo, że inne inhibitory kinaz tyrozynowych wpływają na wartość QT, należy zachować ostrożność przy podawaniu nintedanibu pacjentom, u których może dojść do wydłużenia odstępu QTc.

Reakcja alergiczna

U osób z alergią na soję produkty spożywcze zawierające soję mogą powodować reakcje alergiczne, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne. Pacjenci ze znaną alergią na orzechy ziemne są w większym stopniu narażeni na nasilone reakcje po spożyciu produktów zawierających soję.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Glikoproteina P (P-gp)

Nintedanib jest substratem P-gp (patrz punkt 5.2). W badaniu interakcji między lekami, równoczesne podawanie nintedanibu z silnym inhibitorem P-gp - ketokonazolem, zwiększało ekspozycję na nintedanib 1,61 raza w oparciu o AUC i 1,83 raza w oparciu o C_{maks} . W badaniu interakcji z silnym induktorem P-gp - ryfampicyną, ekspozycja na nintedanib była zmniejszona do 50,3% w oparciu o AUC i do 60,3% w oparciu o C_{maks} podczas jednoczesnego podawania z ryfampicyną, w porównaniu z podawaniem samego nintedanibu. Silne inhibitory P-gp (np. ketokonazol, erytromycyna lub cyklosporyna) podawane jednocześnie z produktem leczniczym Ofev mogą zwiększyć ekspozycję na nintedanib. W takich przypadkach należy dokładnie obserwować u pacjentów tolerancję nintedanibu. Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zakończenia stosowania produktu leczniczego Ofev (patrz punkt 4.2).

Silne induktory P-gp (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca) mogą zmniejszać ekspozycję na nintedanib. Należy rozważyć wybór alternatywnego produktu leczniczego do jednoczesnego stosowania, który nie wykazywałby działania indukującego P-gp lub wykazywałby takie działanie w minimalnym stopniu.

Enzymy układu cytochromu (CYP)

Nintedanib tylko w niewielkim stopniu metabolizowany jest przez enzymy CYP. W badaniach nieklinicznych nintedanibu i jego metabolity, wolna reszta kwasowa BIBF 1202 i jej glukuronian nie hamowały ani nie indukowały enzymów CYP (patrz punkt 5.2). W związku z tym uważa się, że prawdopodobieństwo interakcji nintedanibu z innymi lekami związanymi z metabolizmem CYP jest niewielkie.

Jednoczesne podawanie z innymi produktami leczniczymi

Nie badano możliwości interakcji nintedanibu z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi.

Jednoczesne podawanie nintedanibu z bozentanem nie wpływało na farmakokinetykę nintedanibu (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja

Nintedanib może powodować uszkodzenie płodu u ludzi (patrz punkt 5.3). Kobiety w wieku rozrodczym powinny zostać poinformowane o konieczności unikania zajścia w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Ofev i stosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Ofev. Aktualnie nie wiadomo, czy nintedanib może zmniejszać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych, i w związku z tym kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne muszą również dodatkowo stosować metodę barierową.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ofev u kobiet w okresie ciąży, jednakże badania niekliniczne na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ tej substancji czynnej na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ nintedanib może spowodować uszkodzenia płodów także u ludzi, nie może być stosowany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3), a przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ofev oraz w jego trakcie należy wykonywać testy ciążowe zgodnie z potrzebami.

Pacjentki powinny być poinformowane o konieczności zgłoszenia ewentualnego zajścia w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Ofev swojemu lekarzowi lub farmaceucie.

Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Ofev, trzeba przerwać leczenie i należy ją poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie ma informacji na temat przenikania nintedanibu i jego metabolitów do mleka ludzkiego. Badania niekliniczne wykazały, że niewielkie ilości nintedanibu i jego metabolitów ($\leq 0,5\%$ podanej dawki) przenikają do mleka karmiących samic szczura. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem Ofev należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Wyniki badań nieklinicznych nie wskazują na zaburzenie płodności samców (patrz punkt 5.3). Badania toksyczności przedłużonej i przewlekłej nie przyniosły dowodów świadczących o zaburzeniu płodności samic szczurów przy poziomie ekspozycji ogólnoustrojowej porównywalnym z maksymalną zalecaną dawką u ludzi (MRHD) wynoszącą 150 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ofev wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w trakcie prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn podczas leczenia produktem leczniczym Ofev.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych i w okresie po dopuszczeniu do obrotu najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem nintedanibu obejmowały biegunkę, nudności i wymioty, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Postępowanie w razie wybranych działań niepożądanych, patrz punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 1 zawiera podsumowanie działań niepożądanych leków wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1: Zestawienie działań niepożądanych wg częstości występowania

Częstość występowania			
Klasyfikacja układów i narządów preferowany termin	Idiopatyczne włóknienie płuc	Inne przewlekłe, przebiegające z włóknieniem ILD o fenotypie postępującym	Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Małopłytkowość	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	Często
Zmniejszone łaknienie	Często	Bardzo często	Często
Odwodnienie	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia serca			
Zawał mięśnia sercowego	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyńniowe			
Krwawienie (patrz punkt 4.4)	Często	Często	Często
Nadciśnienie	Niezbyt często	Często	Często
Tętniak i rozwarstwienie tętnicy	Nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Nudności	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Bóle brzucha	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Wymioty	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Niezbyt często	Nieznana
Zapalenie okrężnicy	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Polekowe uszkodzenie wątroby	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)	Często	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT)	Często	Często	Często
Zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGT)	Często	Często	Często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP)	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka	Często	Często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Łysienie	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)	Nieznana	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	Często	Często	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

Biegunka

W badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) biegunka była najczęściej zgłaszanym zdarzeniem dotyczącym żołądka i jelit. U większości pacjentów zdarzenie to miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Ponad dwie trzecie pacjentów, u których wystąpiła biegunka, zgłosiło jej wystąpienie po raz pierwszy w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. U większości pacjentów zdarzenia te leczono lekami przeciwbiegunkowymi, zmniejszeniem dawki lub tymczasowym przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4). Tabela 2 zawiera zestawienie zgłoszonych zdarzeń biegunki w badaniach klinicznych.

Tabela 2: Biegunka w badaniach klinicznych w ciągu 52 tygodni

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Biegunka	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Ciężka biegunka	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Biegunka prowadząca do zmniejszenia dawki produktu leczniczego Ofev	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Biegunka prowadząca do przerwania leczenia produktem leczniczym Ofev	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniach INPULSIS zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4) zgłaszano u 13,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ofev w porównaniu z 2,6% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu INBUILD zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano u 22,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ofev w porównaniu z 5,7% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu SENSCIS zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano u 13,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ofev w porównaniu z 3,1% pacjentów otrzymujących placebo. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych było odwracalne i nie wiązało się z klinicznymi objawami choroby wątroby.

Dalsze informacje na temat szczególnych populacji pacjentów, zalecanych sposobów postępowania i schematów dostosowania dawki w przypadku biegunki i zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych podano dodatkowo odpowiednio w punktach 4.4 i 4.2.

Krwawienie

W badaniach klinicznych częstość występowania krwawienia była nieznacznie większa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ofev lub porównywalna między ramionami leczenia (10,3% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 7,8% w grupie otrzymującej placebo w badaniach INPULSIS; 11,1% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 12,7% w grupie otrzymującej placebo w badaniu INBUILD; 11,1% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 8,3% w grupie otrzymującej placebo w badaniu SENSCIS). Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem w postaci krwawienia było krwawienie z nosa o nasileniu innym niż ciężkie. Ciężkie zdarzenia w postaci krwawienia występowały z niewielką częstością w 2 grupach leczenia (1,3% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 1,4% w grupie otrzymującej placebo w badaniach INPULSIS; 0,9% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 1,5% w grupie otrzymującej placebo w badaniu INBUILD; 1,4% w grupie

otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 0,7% w grupie otrzymującej placebo w badaniu SENCIS).

Zdarzenia w postaci krwawienia w okresie po dopuszczeniu do obrotu dotyczyły między innymi układu pokarmowego, oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego, przy czym najczęściej dotyczyły układu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych: Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49-21-301, fax: +48 22 49-21-309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum ani sposobu leczenia przedawkowania produktu leczniczego Ofev. U dwóch pacjentów w programie onkologicznym doszło do przedawkowania wynoszącego maksymalnie 600 mg dwa razy na dobę przez maksymalnie osiem dni. Obserwowane działania niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa nintedanibu, tzn. obejmowały zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i objawy ze strony przewodu pokarmowego. Te działania niepożądane ustąpiły u obu pacjentów. W badaniach INPULSIS jeden pacjent przypadkowo otrzymał dawkę 600 mg na dobę przez ogółem 21 dni. Wystąpiło inne niż poważne zdarzenie niepożądane (zapalenie nosa i gardła), które ustąpiło w okresie przyjmowania nieprawidłowej dawki, bez wystąpienia innych zgłoszonych zdarzeń. W razie przedawkowania należy przerwać podawanie nintedanibu i wdrożyć odpowiednie do sytuacji klinicznej leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01XE31

Mechanizm działania

Nintedanib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR) α i β , receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów (FGFR) 1-3 i VEGFR 1-3. Dodatkowo nintedanib hamuje białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn), protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src) i kinazy receptora czynnika 1 stymulującego tworzenie kolonii (CSF1R). Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenylozotryfosforanów (ATP) tych kinaz i blokuje kaskady przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, które, jak wykazano, odgrywają rolę w patogenezie włóknienia tkanki w przebiegu choroby śródmiąższowej płuc.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* z użyciem komórek ludzkich wykazano, że nintedanib hamuje procesy, które przypuszczalnie biorą udział w inicjowaniu patogenezy włóknienia, uwalnianiu mediatorów profibrotycznych z komórek monocytarnych krwi obwodowej i polaryzacji makrofagów do alternatywnie aktywowanych makrofagów. Wykazano, że nintedanib hamuje podstawowe procesy włóknienia narządów, proliferację i migrację fibroblastów oraz transformację do aktywnego fenotypu miofibroblastów i wydzielanie macierzy pozakomórkowej. W badaniach na zwierzętach z wykorzystaniem wielu modeli IPF, twardziny układowej (ang. systemic sclerosis, SSc)/SSc-ILD, choroby śródmiąższowej płuc związanej z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS-ILD)

i włóknienia innych narządów nintedanib wykazywał działanie przeciwzapalne i przeciwfibrotyczne na płuca, skórę, serce, nerki i wątrobę. Nintedanib wykazywał również działanie na naczynia. Zmniejszał apoptozę komórek śródbłonna mikronaczyń skórnych i osłabiał przebudowę naczyń płuca, zmniejszając proliferację naczyń mięśni gładkich, grubość ścian naczyń krwionośnych płuca i odsetek niedrożnych naczyń krwionośnych płuca.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF)

Skuteczność kliniczną nintedanibu badano u pacjentów z IPF w dwóch kontrolowanych placebo badaniach fazy III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, o identycznym przebiegu (INPULSIS-1 (1199.32) i INPULSIS-2 (1199.34)). Z badań wykluczono pacjentów o początkowej wartości FVC < 50% wartości należnej lub zdolności dyfuzyjnej gazów w płucach (DLCO, skorygowanej dla hemoglobiny) < 30% wartości oczekiwanej w punkcie początkowym. Pacjenci byli losowo przydzielani w proporcji 3:2 do grup leczonych produktem leczniczym Ofev w dawce 150 mg lub placebo dwa razy na dobę przez 52 tygodnie.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił roczny wskaźnik spadku natężonej pojemności życiowej (FVC). Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były: zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w odniesieniu do całkowitej punktacji w kwestionariuszu SGRO (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) po upływie 52 tygodni i czas do pierwszego ostrego zaostrzenia IPF.

Roczny wskaźnik spadku FVC

Roczny wskaźnik spadku FVC (w ml) był znamienne mniejszy u pacjentów otrzymujących nintedanib niż u pacjentów otrzymujących placebo. Efekt leczenia był spójny w obu badaniach. W Tabeli 3 przedstawiono indywidualne i zbiorcze wyniki badań.

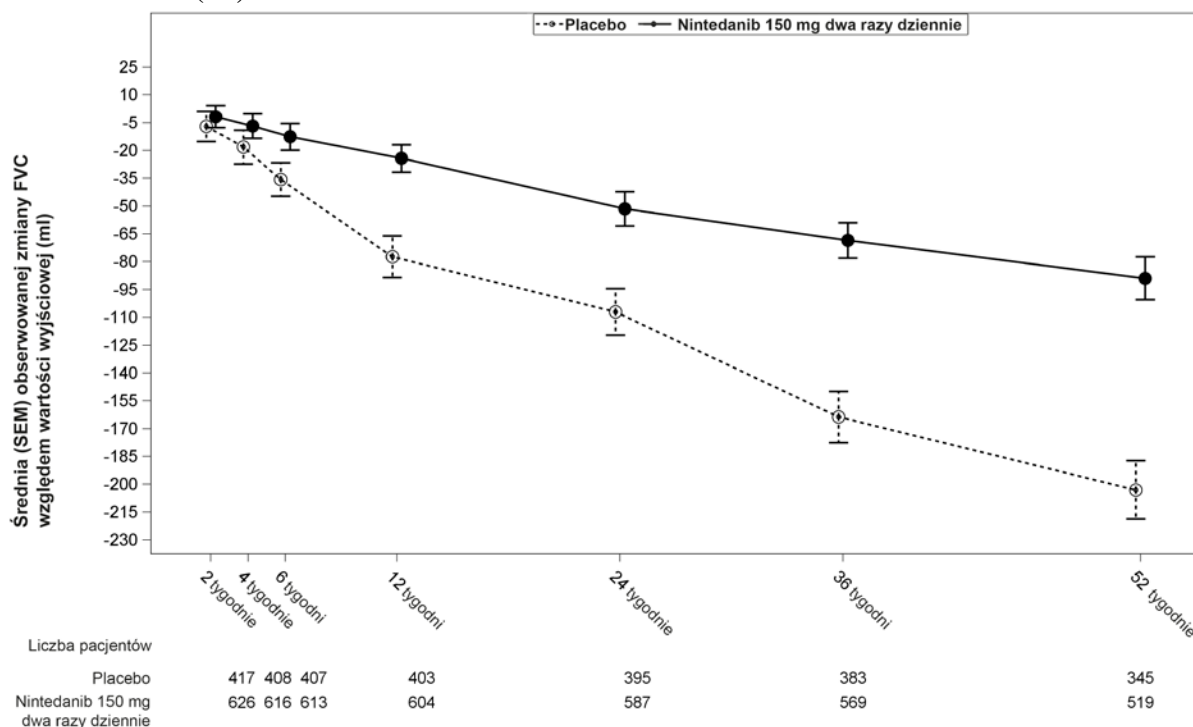
Tabela 3: Roczny wskaźnik spadku FVC (ml) w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań - populacja leczona

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo	
	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	204	309	219	329	423	638
Wskaźnik ¹ (SE) spadku w ciągu 52 tygodni	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Porównanie z placebo						
Różnica ¹		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
Wartość p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Szacunkowa wartość oparta na modelu regresji dla efektów losowych. CI: przedział ufności						

W analizie czułości, w której przyjęto, że u pacjentów z brakującymi danymi w tygodniu 52 spadek FVC po ostatniej zaobserwowanej wartości byłby taki sam, jak u wszystkich pacjentów otrzymujących placebo, skorygowana różnica w rocznym wskaźniku spadku między nintedanibem a placebo wyniosła 113,9 ml/rok (95% CI 69,2, 158,5) w badaniu INPULSIS-1 oraz 83,3 ml/rok (95% CI 37,6, 129,0) w badaniu INPULSIS-2.

Ocenę zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w czasie w obydwu grupach leczenia na podstawie analizy zbiorczej danych z badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2 przedstawiono na Rycinie 1.

Rycina 1: Średnia (SEM) zaobserwowana zmiana FVC z stosunku do wartości wyjściowej (ml) w czasie - zbiorcze dane z badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2



bid = dwa razy na dobę

Analiza pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź w zakresie FVC

W obu badaniach INPULSIS odsetek pacjentów, u których wykazano odpowiedź w zakresie FVC, zdefiniowanych jako pacjenci z bezwzględnym przewidywanym zmniejszeniem procentowym FVC nieprzekraczającym 5% (próg wskazujący na wzrastające zagrożenie śmiertelnością w IPF) był znacząco wyższy w grupie otrzymującej nintedanib w porównaniu z placebo. Podobne wyniki obserwowano w analizach z zastosowaniem konserwatywnego progu 10%. Indywidualne i zbiorcze wyniki badań przedstawiono w Tabeli 4.

Tabela 4: Odsetek pacjentów, u których po 52 tygodniach nastąpiła odpowiedź w zakresie FVC w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań - populacja leczona

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo	
	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	204	309	219	329	423	638
Próg 5%						
Liczba (odsetek) pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź w zakresie FVC ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Porównanie z placebo						
Iloraz szans		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
Wartość p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
Próg 10%						
Liczba (odsetek) pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź w zakresie FVC ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Porównanie z placebo						
Iloraz szans		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
Wartość p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Pacjenci, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie to pacjenci, u których nie wystąpiło bezwzględne zmniejszenie wynoszące więcej niż 5% lub więcej niż 10% należnego FVC %, w zależności od progu i przy ocenie FVC po 52 tygodniach.

² Na podstawie regresji logistycznej.

Czas do progresji (≥ 10% bezwzględnego spadku wobec wartości należnej FVC% lub zgon)

W obu badaniach INPULSIS ryzyko progresji było w sposób istotny statystycznie obniżone dla pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo. W analizie zbiorczej wartość HR wyniosła 0,60, wskazując na 40% obniżenie ryzyka progresji dla pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo.

Tabela 5: Częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów z $\geq 10\%$ bezwzględnego spadku wobec wartości należnej FVC% lub zmarłych w ciągu 52 tygodni oraz czas do wystąpienia progresji w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań - populacja leczona

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo	
	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba zagrożonych	204	309	219	329	423	638
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Porównanie z placebo ¹						
Wartość p ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Współczynnik ryzyka ³		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)
¹ Na podstawie danych zgromadzonych do 372 dni (52 tygodnie + margines 7 dni).						
² Na podstawie testu logarytmicznego rang.						
³ Na podstawie modelu regresji Coxa.						

Zmiana ogólnej punktacji SGRO po 52 tygodniach w stosunku do wartości wyjściowych

W zbiorczej analizie danych z badań INPULSIS punktacja w kwestionariuszu SGRQ w punkcie początkowym wynosiła 39,51 w grupie otrzymującej nintedanib i 39,58 w grupie otrzymującej placebo. Szacowana średnia zmiana ogólnej punktacji SGRO w stosunku do wartości wyjściowych do tygodnia 52 była mniejsza w grupie otrzymującej nintedanib (3,53) niż w grupie otrzymującej placebo (4,96), przy różnicy między grupami leczenia wynoszącej -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23; p=0,0923). Ogółem wpływ nintedanibu na jakość życia związaną ze zdrowiem mierzona za pomocą ogólnej punktacji SGRO jest niewielki, co wskazuje na mniejsze pogorszenie niż w przypadku placebo.

Czas do pierwszego nagłego zaostrzenia IPF

W analizie zbiorczej badań INPULSIS niższe liczbowo ryzyko wystąpienia pierwszego ostrego zaostrzenia obserwowano w przypadku pacjentów otrzymujących nintedanib w porównaniu z placebo. Indywidualne i zbiorcze wyniki badań przedstawiono w Tabeli 6.

Tabela 6: Częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów z ostrym zaostrzeniem IPF w ciągu 52 tygodni czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia - analiza oparta na zgłoszeniach zdarzeń przez badaczy w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań - populacja leczona

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo	
	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba zagrożonych	204	309	219	329	423	638
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Porównanie z placebo ¹						
Wartość p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Współczynnik ryzyka ³		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)
¹ Na podstawie danych zgromadzonych do 372 dni (52 tygodnie + margines 7 dni). ² Na podstawie testu logarytmicznego rang. ³ Na podstawie modelu regresji Coxa.						

W określonej wcześniej analizie czułości odsetek pacjentów z co najmniej 1 zaostrzeniem potwierdzonym przez komisję, które wystąpiło w ciągu 52 tygodni był niższy w grupie otrzymującej nintedanib (1,9% pacjentów) niż w grupie otrzymującej placebo (5,7% pacjentów). Analiza czasu do wystąpienia zdarzeń w postaci potwierdzonych przez komisję zaostrzeń z użyciem zbiorczych danych dała hazard względny (HR) wynoszący 0,32 (95% CI, 0,16, 0,65; p=0,0010).

Analiza przeżycia

W określonej wcześniej analizie zbiorczej danych dotyczących przeżycia w badaniach INPULSIS całkowita śmiertelność w ciągu 52 tygodni była niższa w grupie otrzymującej nintedanib (5,5% pacjentów) niż w grupie otrzymującej placebo (7,8% pacjentów). Analiza czasu do zgonu dała HR wynoszący 0,70 (95% CI, 0,43, 1,12; p=0,1399). Wyniki dotyczące wszystkich punktów końcowych dotyczących przeżycia (takich jak śmiertelność w trakcie leczenia i śmiertelność z powodu chorób układu oddechowego) wykazały spójną różnicę liczbową na korzyść nintedanibu.

Tabela 7: Śmiertelność z dowolnych przyczyn po 52 tygodniach w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań - populacja leczona

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo	
	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba zagrożonych	204	309	219	329	423	638
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Porównanie z placebo ¹						
Wartość p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Współczynnik ryzyka ³		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)
¹ Na podstawie danych zgromadzonych do 372 dni (52 tygodnie + margines 7 dni). ² Na podstawie testu logarytmicznego rang. ³ Na podstawie modelu regresji Coxa.						

Dodatkowe dane pochodzące z badania INJOURNEY fazy IV, w którym stosowano produkt leczniczy Ofev 150 mg dwa razy na dobę łącznie z pirfenidonem

Jednoczesne leczenie nintedanibem z pirfenidonem badano w eksploracyjnym badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby z randomizacją porównującym stosowanie nintedanibu w dawce 150 mg dwa razy na dobę łącznie z pirfenidonem (dawka zwiększana do 801 mg trzy razy na dobę) i samego nintedanibu w dawce 150 mg dwa razy na dobę u 105 randomizowanych pacjentów przez 12 tygodni. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego od początku badania do 12. tygodnia. Zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego występowały często i były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa każdego z leków. U pacjentów leczonych nintedanibem jednocześnie z pirfenidonem w porównaniu z samym nintedanibem najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były biegunka, nudności i wymioty.

Średnia (SE) bezwzględna zmiana od wartości wyjściowych FVC w 12. tygodniu wyniosła -13,3 (17,4) ml u pacjentów leczonych nintedanibem łącznie z pirfenidonem (n=48) w porównaniu z -40,9 (31,4) ml u pacjentów leczonych samym nintedanibem (n=44).

Inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) o fenotypie postępującym

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego Ofev badano u pacjentów z innymi przewlekłymiILD przebiegającymi z włóknieniem o fenotypie postępującym w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (INBUILD). Pacjenci z IPF byli wykluczeni. Pacjentów z klinicznym rozpoznaniem przewlekłejILD przebiegającej z włóknieniem włączano, jeśli występowało u nich istotne włóknienie (cechy włóknienia zajmujące powyżej 10%) w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (ang. high resolution computed tomography, HRCT) oraz kliniczne objawy przedmiotowe progresji (zdefiniowane jako spadek FVC ≥10%, spadek FVC ≥5% i <10% z nasileniem się objawów lub pogorszeniem wyników badań obrazowych lub z nasileniem się objawów i pogorszeniem wyników badań obrazowych w okresie 24 miesięcy przed przesiewem). Pacjenci musieli mieć wartość FVC większą niż lub równą 45% wartości należnej, a wartość DLCO musiała mieścić się w zakresie od 30% do mniej niż 80% wartości należnej. U pacjentów musiała występować progresja mimo leczenia uznawanego za odpowiednie w praktyce klinicznej dla danejILD.

W sumie 663 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do otrzymywania produktu leczniczego Ofev 150 mg dwa razy na dobę lub równowartości placebo przez co najmniej 52 tygodnie.

Mediana ekspozycji na produkt leczniczy Ofev przez cały okres trwania badania wynosiła 17,4 miesiąca, a średnia ekspozycja na produkt leczniczy Ofev przez cały okres trwania badania wynosiła 15,6 miesiąca. Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o obrazy włóknienia w badaniu HRCT zgodnie z oceną głównych recenzentów. Zrandomizowano 412 pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano obraz włóknienia podobny do zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. usual interstitial pneumonia, UIP), oraz 251 pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano inne obrazy włóknienia. W badaniu zdefiniowano 2 równorzędne populacje do analiz: wszyscy pacjenci (populacja całkowita) oraz pacjenci, u których w badaniu HRCT rozpoznano obraz włóknienia podobny do UIP. Pacjenci, u których w badaniu HRCT rozpoznano inne obrazy włóknienia, stanowili populację „dodatkową”.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił roczny wskaźnik spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) (w ml) w ciągu 52 tygodni. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi były bezwzględna zmiana od punktu początkowego w łącznej punktacji w skróconym kwestionariuszu King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) po upływie 52 tygodni, czas do pierwszego ostrego zaostrzeniaILD lub zgon w ciągu 52 tygodni oraz czas do zgonu w ciągu 52 tygodni.

Średni wiek pacjentów (odchylenie standardowe [standard deviation (SD, min-maks)]) wynosił 65,8 (9,8; 27-87) lat, a średni odsetek wartości należnej FVC 69,0% (15,6; 42-137). Zasadnicze kliniczne rozpoznaniaILD w grupach reprezentowanych w badaniu obejmowały alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (26,1%), autoimmunologiczneILD (25,6%), idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (18,9%), nieklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (17,2%) oraz inneILD (12,2%).

Badanie INBUILD nie miało na celu ani nie miało mocy statystycznej, aby dostarczyć dowodów na korzyść wynikającą ze stosowania nintedanibu w określonych podgrupach diagnostycznych. Wykazano spójne działania w podgrupach na podstawie rozpoznań śródmiąższowych chorób płuc. Doświadczenie dotyczące nintedanibu w bardzo rzadkich postępujących śródmiąższowych chorobach płuc przebiegających z włóknieniem jest ograniczone.

Roczny wskaźnik spadku FVC

Roczny wskaźnik spadku FVC (w ml) w ciągu 52 tygodni był istotnie mniejszy o 107,0 ml, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ofev w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (tabela 8), co odpowiadało względnej skuteczności leczenia na poziomie 57,0%.

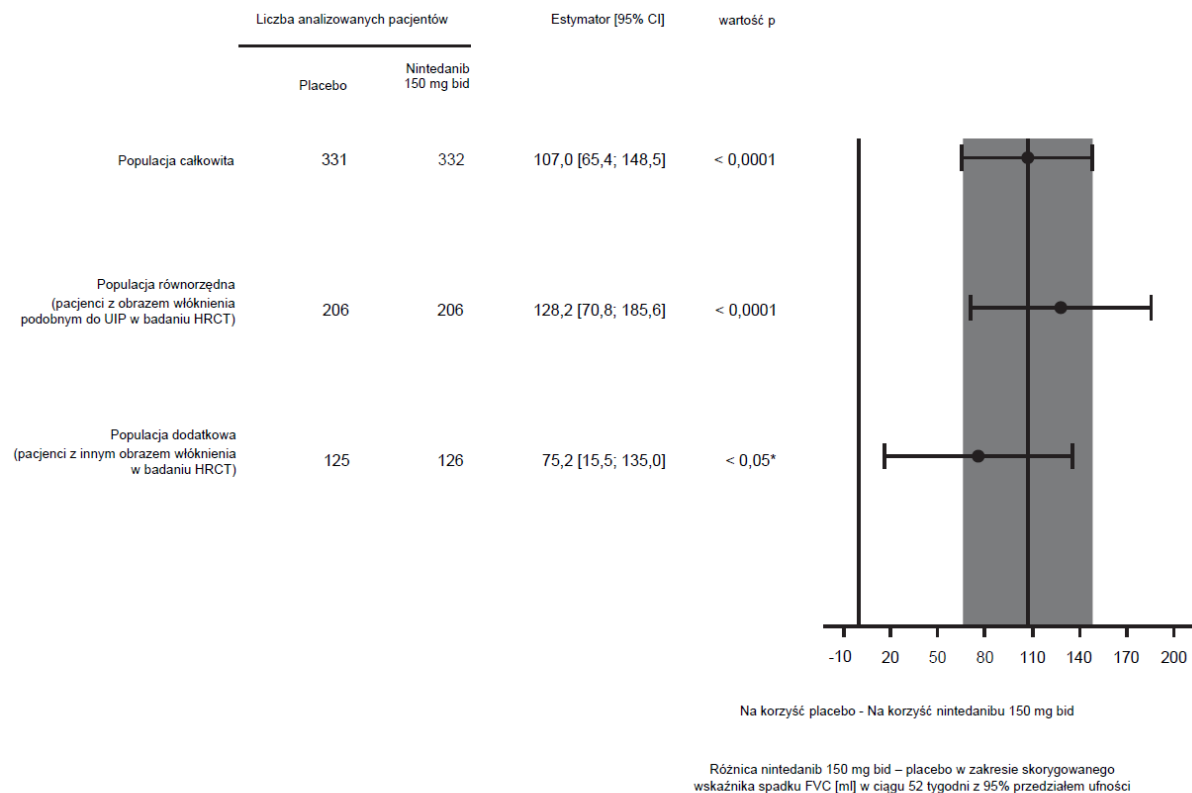
Tabela 8: Roczny wskaźnik spadku FVC (ml) w ciągu 52 tygodni

	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	331	332
Wskaźnik ¹ (SE) spadku w ciągu 52 tygodni	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Porównanie z placebo		
Różnica ¹		107,0
95% CI		(65,4; 148,5)
wartość p		< 0,0001

¹W oparciu o współczynnik regresji dla efektów losowych ze stałymi kategoryjnymi efektami leczenia, obrazu w badaniu HRCT, stałymi ciągłymi efektami czasu, FVC [w ml] w punkcie początkowym i włączając zależności leczenia i czasu oraz punktu początkowego i czasu.

Podobne wyniki obserwowano w równorzędnej populacji pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano obraz włóknienia podobny do UIP. Skuteczność leczenia była spójna w populacji dodatkowej pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano inny obraz włóknienia (wartość p interakcji 0,2268) (rycina 2).

Rycina 2 Wykres typu forest plot rocznego wskaźnika spadku FVC (ml) w ciągu 52 tygodni w populacjach pacjentów



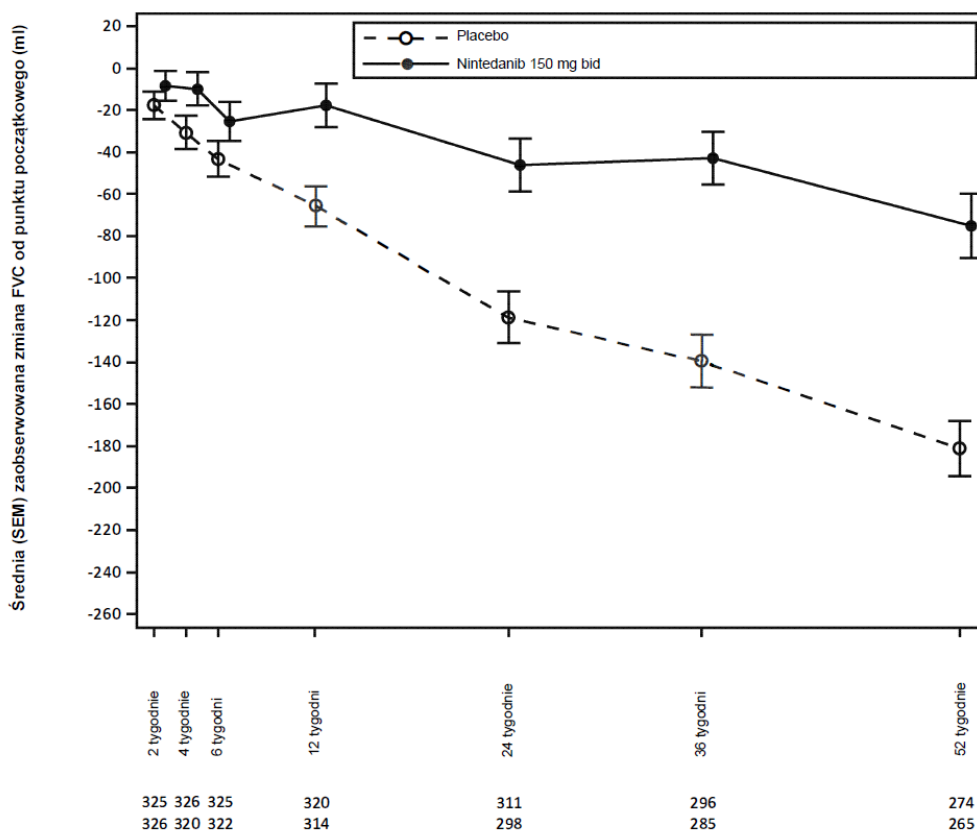
* nominalna wartość p (p=0,014)

bid = dwa razy na dobę

Wyniki działania produktu leczniczego Ofev w zakresie zmniejszania rocznego wskaźnika spadku FVC potwierdzono we wszystkich określonych wcześniej analizach czułości i obserwowano spójne wyniki w określonych wcześniej podgrupach skuteczności: płeć, grupa wiekowa, rasa, wartość należna FVC % w punkcie początkowym oraz pierwotne kliniczne rozpoznanie ILD w grupach.

Rycina 3 przedstawia ewolucję zmiany FVC od punktu początkowego w czasie w grupach leczenia.

Rycina 3 Średnia (SEM) zaobserwowana zmiana FVC od punktu początkowego (ml) w ciągu 52 tygodni



bid = dwa razy na dobę

Ponadto korzystne działanie produktu leczniczego Ofev obserwowano dla skorygowanej średniej bezwzględnej zmiany wartości należnej FVC % względem punktu początkowego w 52 tygodniu. Skorygowana średnia bezwzględna zmiana wartości należnej FVC % od punktu początkowego do 52 tygodnia była mniejsza w grupie otrzymującej nintedanib (-2,62%) niż w grupie otrzymującej placebo (-5,86%). Skorygowana średnia różnica między grupami leczenia wynosiła 3,24 (95% CI: 2,09; 4,40, nominalna wartość $p < 0,0001$).

Analiza pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC

Odsetek pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC, zdefiniowanych jako pacjenci ze względnym spadkiem wartości należnej FVC % nie większym niż 5%, był większy w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z placebo. Podobne wyniki obserwowano w analizach, w których zastosowano próg 10% (tabela 9).

Tabela 9: Odsetek pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC w badaniu INBUILD

	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	331	332
Próg 5%		
Liczba (%) pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Porównanie z placebo		
Iloraz szans ²		2,01
95% CI		(1,46; 2,76)
Nominalna wartość p		< 0,0001
Próg 10%		
Liczba (%) pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Porównanie z placebo		
Iloraz szans ²		1,42
95% CI		(1,04; 1,94)
Nominalna wartość p		0,0268

¹Pacjenci z odpowiedzią na leczenie to pacjenci, u których nie wystąpił względny spadek wynoszący więcej niż 5% lub więcej niż 10% wartości należnej FVC %, w zależności od progu i z oceną FVC po upływie 52 tygodni (pacjentów z brakującymi danymi po upływie 52 tygodni uznawano za pacjentów bez odpowiedzi).

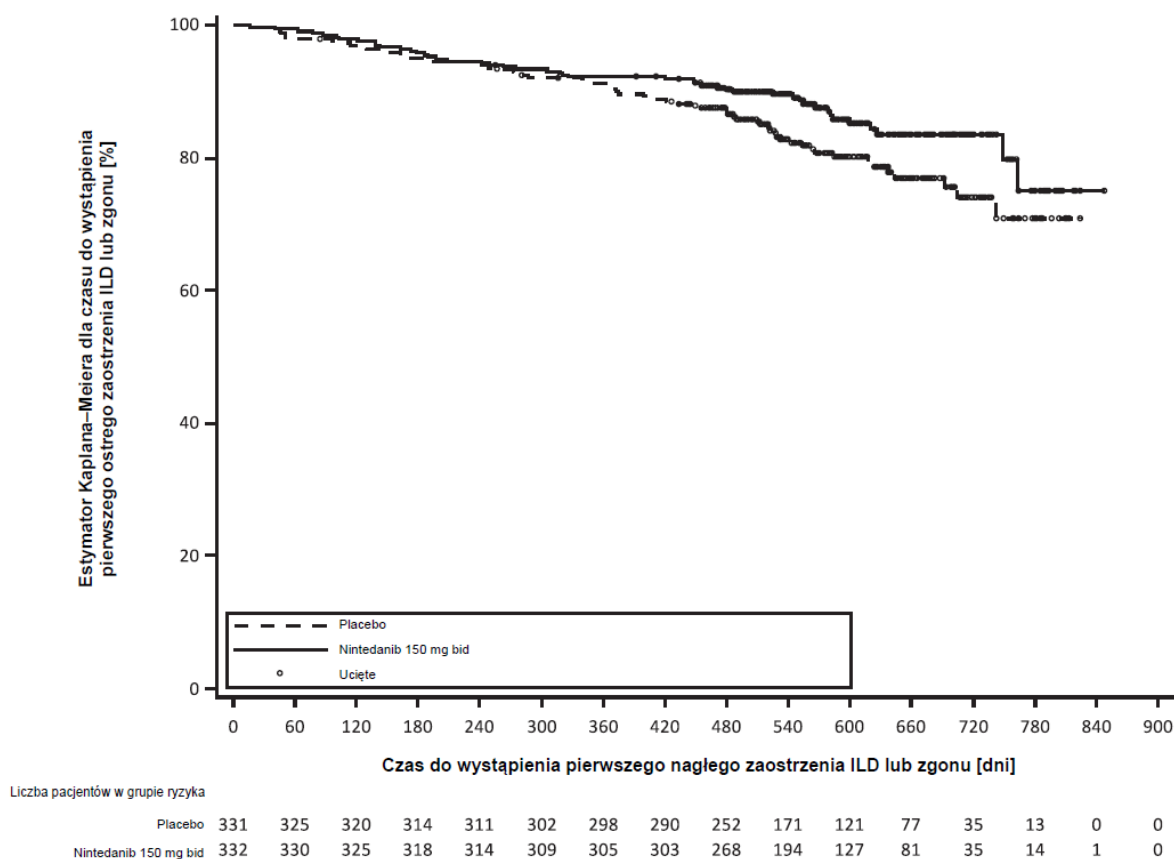
²Na podstawie modelu regresji logistycznej ze współzmienną ciągłą będącą wartością należną FVC % w punkcie początkowym i współzmienną binarną będącą obrazem w badaniu HRCT

Czas do pierwszego nagłego zaostrzenia ILD lub zgonu

Przez cały czas trwania badania odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie pierwszego nagłego zaostrzenia ILD lub zgon, wynosił 13,9% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev i 19,6% w grupie otrzymującej placebo. HR wynosił 0,67 (95% CI: 0,46; 0,98; nominalna wartość p=0,0387), co wskazuje na 33% zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzenia ILD lub zgonu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ofev w porównaniu z placebo (rycina 4).

Rycina 4

Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzenia ILD lub zgonu przez cały okres trwania badania



bid = dwa razy na dobę

Analiza przeżycia

Ryzyko zgonu było mniejsze w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z grupą placebo. HR wynosił 0,78 (95% CI: 0,50; 1,21; nominalna wartość $p=0,2594$), co wskazuje na 22% zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ofev w porównaniu z placebo.

Czas do progresji ($\geq 10\%$ bezwzględny spadek wartości należnej FVC %) lub zgonu

W badaniu INBUILD ryzyko progresji ($\geq 10\%$ bezwzględny spadek wartości należnej FVC %) lub zgonu było mniejsze u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ofev. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, wynosił 35,2% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev i 48,3% w grupie otrzymującej placebo. HR wynosił 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83; $p=0,0003$), co wskazuje na 34% zmniejszenie ryzyka progresji ($\geq 10\%$ bezwzględny spadek wartości należnej FVC%) lub zgonu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ofev w porównaniu z placebo.

Jakość życia

Skorygowana średnia zmiana od punktu początkowego w łącznej punktacji uzyskanej w kwestionariuszu K-BILD po upływie 52 tygodni wynosiła -0,79 jednostek w grupie otrzymującej placebo oraz 0,55 w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev. Różnica między grupami leczenia wynosiła 1,34 (95% CI: -0,31; 2,98; nominalna wartość $p=0,1115$).

Skorygowana średnia bezwzględna zmiana w punktacji od punktu początkowego uzyskanej na podstawie kwestionariusza dotyczącego jakości życia z włóknieniem płuc (ang. Living with Pulmonary Fibrosis, L-PF) w domenie dotyczącej duszności po upływie 52 tygodni wynosiła 4,28 w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 7,81 w grupie otrzymującej placebo. Skorygowana średnia różnica między grupami na korzyść produktu leczniczego Ofev wynosiła -3,53

(95% CI: -6,14; -0,92; nominalna wartość $p=0,0081$). Skorygowana średnia bezwzględna zmiana w punktacji od punktu początkowego uzyskanej w domenie objawów włóknienia płuc L-PF dotyczącej kaszlu po upływie 52 tygodni wynosiła -1,84 w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 4,25 w grupie otrzymującej placebo. Skorygowana średnia różnica między grupami na korzyść produktu leczniczego Ofev wynosiła -6,09 (95% CI: -9,65; -2,53; nominalna wartość $p=0,0008$).

Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD)

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego Ofev badano u pacjentów z SSc-ILD w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (SENSCIS). U pacjentów zdiagnozowano SSc-ILD w oparciu o kryteria klasyfikacji twardziny układowej (ang. systemic sclerosis, SSc) Amerykańskiego Kolegium Reumatologii/Europejskiej Ligi Walki z Reumatyzmem z 2013 r. i badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (ang. high resolution computed tomography, HRCT) klatki piersiowej przeprowadzone w ciągu ostatnich 12 miesięcy. W sumie 580 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do otrzymywania produktu leczniczego Ofev dwa razy na dobę lub równowartości placebo przez co najmniej 52 tygodnie, z czego 576 pacjentów otrzymało leczenie. Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o status przeciwciał przeciw topoizomerazie (ang. antitopoisomerase antibody, ATA). Niektórzy pacjenci otrzymywali zaślepienie leczenia w ramach badania przez okres do 100 tygodni (mediana ekspozycji na produkt leczniczy Ofev wynosiła 15,4 miesiąca; średnia ekspozycja na produkt leczniczy Ofev wynosiła 14,5 miesiąca).

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił roczny wskaźnik spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) w ciągu 52 tygodni. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były bezwzględna zmiana od punktu początkowego w wyniku na zmodyfikowanej skali oceny skóry Rodnana (ang. modified Rodnan Skin Score, mRSS) po upływie 52 tygodni oraz bezwzględna zmiana od punktu początkowego w całkowitej punktacji w kwestionariuszu SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) po upływie 52 tygodni.

Kobiety stanowiły 75,2% całej populacji pacjentów. Średnia (odchylenie standardowe [ang. standard deviation, SD, min-maks]) wieku wynosiła 54,0 (12,2; 20-79) lata. Ogółem 51,9% pacjentów miało rozsianą skórą twardzinę układową (SSc), a 48,1% pacjentów miało ograniczoną skórą SSc. Średni (SD) czas od pierwszego wystąpienia objawu, innego niż objaw Raynauda, wynosił 3,49 (1,7) roku. 49,0% pacjentów otrzymywała stabilną dawkę mykofenolanu w punkcie początkowym. Profil bezpieczeństwa pacjentów stosujących mykofenolan lub niestosujących mykofenolanu w punkcie początkowym był porównywalny.

Roczny wskaźnik zmniejszenia się FVC

Roczny wskaźnik obniżenia FVC (w ml) w ciągu 52 tygodni był istotnie mniejszy, tj. o 41,0 ml, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ofev w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (tabela 10), co odpowiadało względnej skuteczności leczenia na poziomie 43,8%.

Tabela 10 Roczny wskaźnik obniżenia FVC (w ml) w ciągu 52 tygodni

	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	288	287
Wskaźnik ¹ (SE) obniżenia w ciągu 52 tygodni	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Porównanie z placebo		
Różnica ¹		41,0
95% CI		(2,9; 79,0)
Wartość p		< 0,05

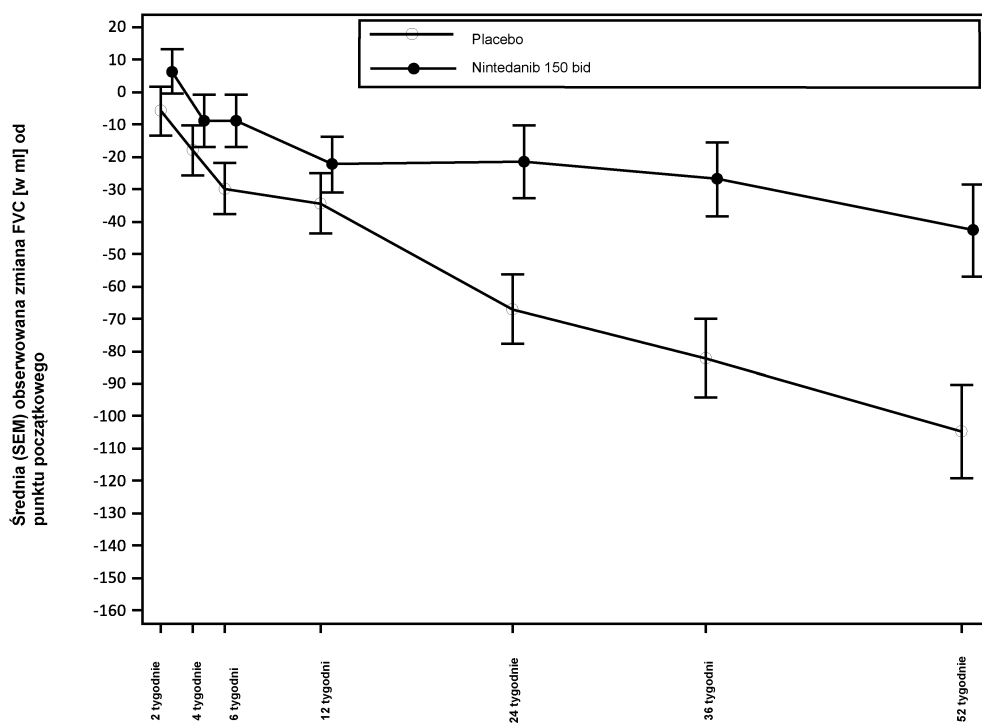
¹W oparciu o współczynnik regresji dla efektów losowych ze stałymi kategoryjalnymi efektami leczenia, statusu ATA, płci, stałymi ciągłymi efektami czasu, FVC [w ml] w punkcie początkowym, wieku, wzrostu i włączając zależności leczenia i czasu oraz punktu początkowego i czasu. Efekt losowy został włączony do określonego dla pacjenta punktu przecięcia i czasu. Błędy wewnątrzsobnicze były modelowane z wykorzystaniem nieustrukturyzowanej macierzy wariancji-kowariancji. Zmienność osobnicza była modelowana z wykorzystaniem komponentów wariancyjnych macierzy wariancji-kowariancji.

Wpływ produktu leczniczego Ofev na roczny wskaźnik spadku FVC był zbliżony we wszystkich uprzednio określonych analizach wrażliwości i nie wykryto żadnej heterogenności w uprzednio określonych podgrupach (np. w podziale wg wieku, płci i stosowania mykofenolanu).

Obserwowano podobny wpływ na inne punkty końcowe dotyczące czynności płuc, tj. bezwzględna zmiana wartości FVC w ml w stosunku do punktu początkowego po upływie 52 tygodni (rycina 5 i tabela 11) oraz odsetek obniżenia FVC wyrażony w % wartości należnej po upływie 52 tygodni (tabela 12), które dostarczyły dodatkowych dowodów na wpływ produktu leczniczego Ofev na spowolnienie progresji SSc-ILD. Ponadto u mniejszej liczby pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev obserwowano bezwzględne obniżenie > 5% wartości należnej (20,6% w grupie produktu leczniczego Ofev w porównaniu z 28,5% w grupie placebo, OR=0,65; p=0,0287). Względne obniżenie FVC w ml > 10% było porównywalne w obu grupach (16,7% w grupie produktu leczniczego Ofev w porównaniu z 18,1% w grupie placebo, OR=0,91; p=0,6842). W tych analizach w miejsce brakujących wartości FVC po upływie 52 tygodni wstawiono najgorsze wartości obserwowane u pacjenta w trakcie leczenia.

Z analizy eksploracyjnej danych do 100. tygodnia (maksymalny okres leczenia w badaniu SENSICIS) wynikało, że wpływ leczenia produktem leczniczym Ofev na spowalnianie progresji SSc-ILD utrzymywał się po upływie 52 tygodni.

Rycina 5: Średnia (SEM) zaobserwowana zmiana FVC od punktu początkowego (w ml) w ciągu 52 tygodni



Liczba pacjentów	2 tygodnie	4 tygodnie	6 tygodni	12 tygodni	24 tygodnie	36 tygodni	52 tygodnie
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanib 150 bid	283	281	273	278	265	262	241

bid = dwa razy na dobę

Tabela 11: Bezwzględna zmiana od punktu początkowego wartości FVC (w ml) po upływie 52 tygodni

	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	288	288
Średnia (SD) w punkcie początkowym	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Średnia ¹ (SE) zmiana od punktu początkowego po upływie 52 tygodni	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Porównanie z placebo		
Średnia ¹		46,4
95% CI		(8,1; 84,7)
Wartość p		< 0,05

¹W oparciu o model mieszany z powtarzaniem pomiarów (ang. Mixed Model for Repeated Measures, MMRM), ze stałymi kategoryjnymi efektami statusu ATA, wizyty, zależności leczenia i wizyty, punktu początkowego i wizyty, wieku, płci i wzrostu. Wizyta była powtarzaniem pomiarem. Błędy wewnątrzosobnicze były modelowane z wykorzystaniem nieustrukturyzowanej macierzy wariancji-kowariancji. Skorygowana średnia została obliczona w oparciu o wszystkich analizowanych pacjentów w modelu (nie tylko pacjentów z pomiarem w punkcie początkowym i 52 .tygodniu).

Tabela 12: Roczny wskaźnik obniżenia FVC (% wartości należnej) w ciągu 52 tygodni

	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	288	287
Wskaźnik ¹ (SE) obniżenia FVC w ciągu 52 tygodni	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Porównanie z placebo		
Różnica ¹		1,15
95% CI		(0,09; 2,21)
Wartość p		< 0,05

¹W oparciu o współczynnik regresji dla efektów losowych ze stałymi kategoryjnymi efektami leczenia, statusu ATA, stałymi ciągłymi efektami czasu, FVC [% wartości należnej] w punkcie początkowym i włączając zależności leczenia i czasu oraz punktu początkowego i czasu. Efekt losowy został włączony do określonego dla pacjenta punktu przecięcia i czasu. Błędy wewnątrzosobnicze były modelowane z wykorzystaniem nieustrukturyzowanej macierzy wariancji-kowariancji. Zmienność osobnicza była modelowana z wykorzystaniem komponentów wariancyjnych macierzy wariancji-kowariancji.

Zmiana od punktu początkowego w wyniku na zmodyfikowanej skali oceny skóry Rodnana (mRSS) po upływie 52 tygodni

Skorygowana średnia bezwzględnej zmiany od punktu początkowego w wyniku na skali mRSS po upływie 52 tygodni była porównywalna w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev (-2,17 (95% CI -2,69; -1,65)) i w grupie placebo (-1,96 (95% CI -2,48; -1,45)). Różnica w skorygowanej średniej między grupami leczenia wynosiła -0,21 (95% CI -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Zmiana od punktu początkowego w całkowitej punktacji w kwestionariuszu SGRO po upływie 52 tygodni

Skorygowana średnia bezwzględnej zmiany od punktu początkowego w całkowitej punktacji SGRO po upływie 52 tygodni była porównywalna w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev (0,81 (95% CI -0,92; 2,55)) i w grupie placebo (-0,88 (95% CI -2,58; 0,82)). Różnica w skorygowanej średniej między grupami leczenia wynosiła 1,69 (95% CI -0,73; 4,12; $p = 0,1711$).

Analiza przeżycia

Śmiertelność dla całego badania była porównywalna w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev (N = 10; 3,5%) i w grupie placebo (N = 9; 3,1%). Na podstawie analizy czasu do zgonu dla całego badania uzyskano HR równy 1,16 (95% CI 0,47; 2,84; $p = 0,7535$).

Odstęp QT

W dedykowanym badaniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym zanotowano pomiary OT/OTc, które wykazały, że pojedyncza dawka doustna 200 mg nintedanibu, jak również wielokrotne dawki doustne 200 mg nintedanibu podawane dwa razy na dobę przez 15 dni nie spowodowały wydłużenia odstępu QTcF.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ofev we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w IPF (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nintedanib osiąga maksymalne stężenie w osoczu około 2-4 godziny po doustnym podaniu miękkiej kapsułki żelatynowej po posiłku (zakres: 0,5-8 godzin). Bezwzględna dostępność biologiczna dawki 100 mg u zdrowych ochotników wynosiła 4,69% (90% CI: 3,615-6,078). Wchłanianie i dostępność biologiczna zmniejszyły się wskutek efektów działania nośnika i znaczącego metabolizmu pierwszego przejścia. Na podstawie zwiększenia ekspozycji na nintedanib wykazano proporcjonalność dawki (zakres dawki 50-450 mg raz na dobę i 150-300 mg dwa razy na dobę). Stężenie leku w osoczu w stanie stacjonarnym było osiągnięte najpóźniej w ciągu jednego tygodnia.

Po spożyciu posiłku ekspozycja na nintedanib była zwiększona o około 20% w porównaniu do podawania na czczo (CI: 95,3-152,5%), a wchłanianie było opóźnione (mediana t_{maks} na czczo: 2,00 godz.; po posiłku: 3,98 godz.).

Dystrybucja

Nintedanib podlega co najmniej dwufazowej kinetyce dyspozycji leku. Po infuzji dożylniej zaobserwowano dużą objętość dystrybucji (V_{ss} : 1 050 L, 45,0% gCV).

Wiązanie nintedanibu z białkami ludzkiego osocza w warunkach *in vitro* jest duże, osiągając 97,8%. Uważa się, że nintedanib wiąże się głównie z albuminami surowicy. Ulega głównie preferencyjnej dystrybucji w osoczu, osiągając proporcję krew: osocze wynoszącą 0,869.

Metabolizm

Nintedanib jest głównie metabolizowany w drodze hydrolytycznego rozszczepienia przez esterazy, prowadzącego do utworzenia wolnej reszty kwasowej BIBF 1202. BIBF 1202 ulega następnie glukuronidacji przez enzymy 5'-difosforo-glukuronosyltransferazy (UGT), takie jak UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, i UGT 1A10 do glukuronianu BIBF 1202.

Metabolizm nintedanibu tylko w niewielkim stopniu zachodzi przy udziale enzymów CYP, z których głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie nintedanibu jest CYP 3A4. W badaniu ADME obejmującym ludzi nie wykryto w osoczu głównego metabolitu zależnego od szlaku CYP. W warunkach *in vitro* metabolizm zależny od CYP stanowi około 5% w porównaniu do około 25% dla

rozkładu przez esterazy. W badaniach nieklinicznych nintedanib, BIBF 1202 i glukuronian BIBF 1202 nie hamowały ani nie indukowały enzymów CYP. Dlatego też nie należy się spodziewać występowania interakcji lekowych między nintedanibem a substratami CYP, inhibitorami CYP ani induktorami CYP.

Eliminacja

Całkowity klirens osoczowy po infuzji dożylniej był duży (CL: 1 390 ml/min, 28,8% gCV). Wydalanie niezmięnionej substancji czynnej z moczem w ciągu 48 godzin wynosiło około 0,05% dawki (31,5% gCV) po podaniu doustnym i około 1,4% dawki (24,2% gCV) po podaniu dożylnym; klirens nerkowy wynosił 20 ml/min (32,6% gCV). Główną drogą eliminacji dawki radioaktywnej po doustnym podaniu nintedanibu znakowanego węglem [¹⁴C] było wydalanie z żółcią/stolcem (93,4% dawki; 2,61% gCV). Wydalanie przez nerki miało niewielki udział w ogólnym klirensie (0,649% dawki; 26,3% gCV). Do całkowitej eliminacji leku (ponad 90%) dochodziło w ciągu 4 dni po podaniu. Końcowy okres półtrwania nintedanibu wynosił od 10 do 15 godzin (gCV % około 50%).

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka (PK) nintedanibu może być uważana za liniową w odniesieniu do czasu (tzn. dane po podaniu pojedynczej dawki mogą być zastosowane w sytuacji podawania wielokrotnego). Kumulacja po podaniu wielokrotnym wynosiła 1,04-krotność dla C_{maks} i 1,38-krotność dla AUC_{τ} . Stężenie minimalne nintedanibu utrzymywało się na stałym poziomie przez ponad rok.

Transport

Nintedanib jest substratem P-gp. Możliwość interakcji między nintedanibem a tym nośnikiem, patrz punkt 4.5. W warunkach *in vitro* wykazano, że nintedanib nie jest substratem ani inhibitorem OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ani MRP-2. Nintedanib nie jest także substratem BCRP. W warunkach *in vitro* zaobserwowano tylko słabe działanie hamujące OCT-1, BCRP i P-gp, które ma małe znaczenie kliniczne. To samo dotyczy nintedanibu jako substratu OCT-1.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w szczególnych populacjach pacjentów

Właściwości farmakokinetyczne nintedanibu były podobne u zdrowych ochotników, pacjentów z IPF, pacjentów z innymi przewlekłymi przebiegającymi z włóknieniemILD o fenotypie postępującym, pacjentów z SSc-ILD oraz u pacjentów onkologicznych. Na podstawie wyników analizy populacyjnej PK (PopPK) pacjentów z IPF i niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NSCLC) (N=1 191) i badań opisowych na ekspozycję na nintedanib nie miała wpływu płeć (skorygowana o masę ciała), łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności nerek (obliczone na podstawie klirensu kreatyniny), spożywanie alkoholu ani genotyp P-gp. Analizy PopPK wskazały umiarkowany wpływ wieku, masy ciała i rasy na ekspozycję (patrz poniżej). Biorąc pod uwagę dużą międzysobniczą zmienność ekspozycji obserwowane wpływy uważa się za nieistotne klinicznie (patrz punkt 4.4).

Wiek

Ekspozycja na nintedanib wzrastała liniowo wraz z wiekiem. $AUC_{\tau,ss}$ było zmniejszone o 16% u 45-letniego pacjenta i zwiększone o 13% u 76-letniego pacjenta w odniesieniu do pacjenta o medianie wieku 62 lat. Zakres wieku pacjentów objętych analizą wynosił od 29 do 85 lat; około 5% pacjentów z tej populacji miało ponad 75 lat. W oparciu o model PopPK, zwiększenie ekspozycji na nintedanib o około 20–25% zaobserwowano u pacjentów w wieku ≥ 75 lat w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 65 lat.

Nie przeprowadzono badań obejmujących populację dzieci i młodzieży.

Masa ciała

Zaobserwowano ujemną korelację pomiędzy masą ciała a ekspozycją na nintedanib. $AUC_{\tau,ss}$ było zwiększone o 25% u ważącego 50 kg pacjenta (5. percentyl) i zmniejszone o 19% u ważącego 100 kg pacjenta (95. percentyl) w odniesieniu do pacjenta o medianie masy 71,5 kg.

Rasa

Średnia ekspozycja populacji na nintedanib była o 33% – 50% większa u pacjentów z Chin, Tajwanu i Indii oraz o 16% większa u pacjentów z Japonii, natomiast o 16% – 22% mniejsza u pacjentów z

Korei, w odniesieniu do pacjentów rasy białej (skorygowana o masę ciała). Dane pochodzące od pacjentów rasy czarnej były bardzo ograniczone, ale mieściły się w tym samym zakresie, co dane pacjentów rasy białej.

Zaburzenie czynności wątroby

W badaniu fazy I, w którym oceniano stosowanie pojedynczej dawki nintedanibu, ekspozycja na nintedanib oceniana na podstawie C_{maks} i AUC była 2,2-krotnie większa u ochotników z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby niż u osób zdrowych (A w skali Child-Pugh; 90% CI, odpowiednio, 1,3 – 3,7 dla C_{maks} i 1,2 – 3,8 dla AUC). U ochotników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (B w skali Child-Pugh) ekspozycja była 7,6-krotnie większa niż u zdrowych ochotników oceniana na podstawie C_{maks} (90% CI 4,4 – 13,2) i 8,7-krotnie większa niż u zdrowych ochotników oceniana na podstawie AUC (5,7 – 13,1). Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh).

Jednoczesne leczenie pirfenidonem

Jednoczesne leczenie nintedanibem z pirfenidonem badano w dedykowanym badaniu farmakokinetycznym z udziałem pacjentów z IPF. Grupa 1 otrzymywała pojedynczą dawkę 150 mg nintedanibu przed i po zwiększeniu dawki pirfenidonu do 801 mg trzy razy na dobę w stanie stacjonarnym (N=20 pacjentów poddanych leczeniu). Grupa 2 otrzymywała leczenie 801 mg pirfenidonu w stanie stacjonarnym trzy razy na dobę i dokonywano u nich oceny profilu farmakokinetycznego przed i po co najmniej 7 dniach jednoczesnego leczenia z zastosowaniem 150 mg nintedanibu dwa razy na dobę (N=17 pacjentów poddanych leczeniu). W grupie 1, skorygowany współczynnik średniej geometrycznej (90% przedział ufności (ang. confidence interval – CI)) wynosił 93% (57% - 151%) i 96% (70% - 131%) odpowiednio dla C_{max} i AUC_{0-tz} nintedanibu (n=12 dla porównania międzyosobniczego). W grupie 2, skorygowany współczynnik średniej geometrycznej (90% CI) wynosił 97% (86% - 110%) i 95% (86% - 106%) odpowiednio dla $C_{max,ss}$ i $AUC_{t,ss}$ pirfenidonu (n=12 dla porównania międzyosobniczego).

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, nie ma dowodów na istnienie istotnej międzylekowej interakcji farmakokinetycznej pomiędzy nintedanibem a pirfenidonem w przypadku podawania ich w skojarzeniu (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne leczenie z bozentanem

Jednoczesne leczenie produktem leczniczym Ofev z bozentanem badano w dedykowanym badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników. Uczestnicy otrzymali pojedynczą dawkę 150 mg produktu leczniczego Ofev przed i po wielokrotnym podaniu 125 mg bozentanu dwa razy na dobę w stanie stacjonarnym. Skorygowany współczynnik średniej geometrycznej (90% przedział ufności (CI)) wynosił 103% (86% - 124%) i 99% (91% - 107%) odpowiednio dla C_{max} i AUC_{0-tz} nintedanibu (n=13), wskazując na to, że jednoczesne podawanie nintedanibu z bozentanem nie wpływało na farmakokinetykę nintedanibu.

Zależność ekspozycja-odpowieź

Analizy ekspozycji-odpowiedzi u pacjentów z IPF i innymi przewlekłymiILD przebiegającymi z włóknieniem o fenotypie postępującym wskazywały na niewielką zależność między stężeniem nintedanibu w osoczu a zwiększeniem aktywności AlAT i (lub) AspAT. Faktyczna podana dawka może być lepszym czynnikiem predykcyjnym ryzyka wystąpienia biegunki o dowolnym nasileniu, nawet jeśli nie można wykluczyć stężenia w osoczu jako czynnika determinującego ryzyko (patrz punkt 4.4).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksyczność

Badania toksyczności jednorazowej dawki u szczurów i myszy wskazują na niewielkie działanie toksyczne nintedanibu. W badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu u szczurów obserwowane działania niepożądane (np. pogrubienie chrząstek nasadowych, zmiany patologiczne siekaczy) były w większości związane z mechanizmem działania nintedanibu (np. zahamowaniem VEGFR-2). Zmiany te obserwuje się po stosowaniu innych inhibitorów VEGFR-2 i mogą być uważane za działania klasy leków.

W badaniach toksyczności obejmujących zwierzęta inne niż gryznie obserwowano biegunkę i wymioty oraz zmniejszone spożycie karmy i zmniejszenie masy ciała.

Nie ma dowodów zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u szczurów, psów i makaków jawańskich. Łagodne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niezwiązane z poważnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak biegunka, obserwowane były tylko u makaków rezus.

Toksyczny wpływ na rozród i rozwój potomstwa

U szczurów działanie letalne na zarodki i płody oraz działanie teratogenne obserwowano w przypadku ekspozycji na poziomie niższym niż ekspozycja u ludzi, przy wartości MRHD (ang. Maximum Recommended Human Dose), wynoszącej 150 mg dwa razy na dobę. Nieznaczny wpływ na rozwój szkieletu osiowego i dużych tętnic zaobserwowano także przy ekspozycji na poziomie poniżej wartości leczniczej.

U królików działanie letalne na zarodki i płody oraz działanie teratogenne obserwowano po ekspozycji około 3 razy większej od występującej po MRHD, ale równoważne działanie na rozwój zarodkowo-płodowy szkieletu osiowego i serca obserwowano już po ekspozycji niższej od występującej po MRHD wynoszącej 150 mg dwa razy na dobę.

W badaniu rozwoju pre- i postnatalnego u szczurów, wpływ na rozwój pre- i postnatalny zaobserwowano przy ekspozycji mniejszej od występującej przy MRHD.

Badanie płodności samców i wczesnego rozwoju zarodkowego do czasu zagnieżdżenia zarodka u szczurów nie wykazały żadnego wpływu na układ rozrodczy i płodność u samców.

U szczurów niewielkie ilości nintedanibu znakowanego radioizotopem i (lub) jego metabolitów przenikały do mleka samic ($\leq 0,5\%$ podanej dawki).

Dwuletnie badania rakotwórczości u myszy i szczurów nie dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie nintedanibu.

Badania genotoksyczności nie wykazały mutagennego działania nintedanibu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

triglicerydy średniołańcuchowe
tłuszcz utwardzony
lecytyna (sojowa) (E322)

Otoczka kapsułki

żelatyna
glicerol (85%)
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek żółty (E172)

Tusz użyty do nadruku

politura szelakowa
żelaza tlenek czarny (E172)
glikol propylenowy (E1520)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ofev 100 mg kapsułki miękkie

Produkt leczniczy Ofev 100 mg kapsułki miękkie dostępny jest w następujących wielkościach opakowań:

- 30 x 1 kapsułek miękkich w perforowanych blistrach z folii Al/Al podzielonych na dawki pojedyncze.
- 60 x 1 kapsułek miękkich w perforowanych blistrach z folii Al/Al podzielonych na dawki pojedyncze.

Ofev 150 mg kapsułki miękkie

Produkt leczniczy Ofev 150 mg kapsułki miękkie dostępny jest w następujących wielkościach opakowań:

- 30 x 1 kapsułek miękkich w perforowanych blistrach z folii Al/Al podzielonych na dawki pojedyncze.
- 60 x 1 kapsułek miękkich w perforowanych blistrach z folii Al/Al podzielonych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ofev 100 mg kapsułki miękkie

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg kapsułki miękkie

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2019 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

13 lipca 2020 r.

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.