

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ofev 100 mg kapsułki miękkie

Ofev 150 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna kapsułka zawiera 100 mg nintedanibu (w postaci ezylanu)

Jedna kapsułka zawiera 150 mg nintedanibu (w postaci ezylanu)

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka zawiera 1,2 mg lecytyny sojowej.

Każda kapsułka zawiera 1,8 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka (kapsułka).

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”.

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).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Ofev powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w zakresie rozpoznawania i leczenia IPF.

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.

W razie przerwania leczenia z powodu zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) do poziomu > 3 x 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

Po podaniu pojedynczej dawki nintedanibu mniej niż 1% wydalane jest przez nerki (patrz punkt 5.2). 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

Nintedanib jest wydalany głównie z żółcią/ze stolcem ($> 90\%$). Ekspozycja zwiększyła się u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (A w skali Child-Pugh, B w skali Child-Pugh; patrz punkt 5.2). 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

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 badaniu INPULSIS (patrz punkt 5.1) biegunka była najczęstszym działaniem niepożądanym ze strony żołądka i jelit zgłaszanym u 62,4% pacjentów leczonych produktem leczniczym Ofev, w porównaniu z 18,4% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów to działanie niepożądane miało nasilenie łagodne do umiarkowanego i występowało w trakcie pierwszych trzech miesięcy leczenia. W badaniach klinicznych biegunka prowadziła do zmniejszenia dawki u 10,7% pacjentów oraz do zakończenia stosowania nintedanibu u 4,4% pacjentów.

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 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. Nudności prowadziły do zakończenia stosowania nintedanibu u 2,0% pacjentów. Wymioty prowadziły do zakończenia stosowania nintedanibu u 0,8% 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 zdarzeń 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, ALP, gamma-glutamylotransferaza (GGT)] 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. W badaniach INPULSIS, w którym oceniano produkt leczniczy Ofev, odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z krwawieniem był nieco wyższy w ramieniu otrzymującym produkt leczniczy Ofev (10,3%) niż w ramieniu otrzymującym placebo (7,8%). Najczęściej stwierdzano krwawienia z nosa inne niż poważne. Poważne zdarzenia związane z krwawieniem występowały z niskimi i podobnymi częstościami w dwóch grupach leczenia (grupie otrzymującej placebo: 1,4%; grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev: 1,3%).

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 INPULSIS. 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 leki przeciwzakrzepowe lub inne leki 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. Przypadki krwawień obserwowane w okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu dotyczyły między innymi układu pokarmowego, oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego, z czego najczęstszymi były krwawienia z układu pokarmowego.

Tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe

Z badań INPULSIS wykluczono pacjentów z przebyłym niedawno zawałem mięśnia sercowego lub udarem. Tętnicze epizody zakrzepowo-zatorowe zgłaszano niezbyt często: u 0,7% pacjentów z grupy otrzymującej placebo i 2,5% pacjentów z grupy otrzymującej nintedanib. Podczas gdy zdarzenia niepożądane odzwierciedlające chorobę niedokrwinną serca występowały z podobną częstością w obu grupach, zawały mięśnia sercowego występowały u wyższego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej nintedanib (1,6%) niż w grupie otrzymującej placebo (0,5%). 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.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniach INPULSIS 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 INPULSIS częstość występowania perforacji była bardzo mała w obydwu grupach leczenia: 0% w grupie otrzymującej placebo, 0,3% w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev (u dwóch pacjentów). Ze względu na mechanizm działania nintedanibu pacjenci mogą być bardziej narażeni na perforację 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.

Powikłanie gojenia ran

W badaniach INPULSIS 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). Dodatkowe dane pochodzące z badania INJOURNEY fazy IV, w którym stosowano produkt leczniczy Ofev 150 mg dwa razy na dobę łącznie z pirfenidonem przez 12 tygodni, opisano w punkcie 5.1. Ze względu na ograniczoną liczbę pacjentów, w badaniu tym wykryto jedynie najczęściej występujące zdarzenia niepożądane oraz zaobserwowano zwiększenie częstości występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego i tendencję w kierunku zwiększonej częstości występowania zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby. Biorąc pod uwagę podobne profile bezpieczeństwa obydwu produktów leczniczych, można spodziewać się wystąpienia zdarzeń 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 nintedanib 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.

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. Powinno się je poinformować o konieczności stosowania odpowiedniej antykoncepcji podczas leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Ofev. Ponieważ nie badano wpływu nintedanibu na metabolizm i skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych, należy stosować metodę barierową jako drugą metodę antykoncepcji, aby uniknąć ciąży.

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.

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, należy ją poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu. Należy rozważyć zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Ofev.

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

plodności 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

Nintedanib oceniano w badaniach klinicznych, w których wzięło udział 1 529 pacjentów chorujących na IPF. Dane o bezpieczeństwie przedstawione poniżej oparto na wynikach dwóch badań fazy III kontrolowanych placebo, prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, w których wzięło udział 1 061 pacjentów (badania INPULSIS-1 oraz INPULSIS-2). W badaniach tych porównywano leczenie nintedanibem w dawce 150 mg dwa razy na dobę i placebo przez 52 tygodnie. Dane dotyczące bezpieczeństwa przedstawione poniżej oparto również na danych pochodzących z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego 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 opisane jest także w punkcie 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniższa tabela zawiera podsumowanie działań niepożądanych wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania.

W Tabeli 1 podsumowano częstości niepożądanych działań leków, które zgłaszano w grupie przyjmującej nintedanib (638 pacjentów), zebranych z dwóch badań klinicznych fazy III z kontrolą placebo, trwających 52 tygodnie oraz z okresu po dopuszczeniu do obrotu.

Częstość występowania zdefiniowano według 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).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działań niepożądanych wymieniono je według zmniejszającego się nasilenia.

Tabela 1: Zestawienie działań niepożądanych wg częstości występowania

Częstość Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 < 1/100)	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Małopłytkowość	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Zmniejszenie masy ciała, zmniejszone łaknienie	Odwodnienie	
Zaburzenia serca			Zawał mięśnia sercowego	
Zaburzenia naczyniowe		Krwawienie (patrz punkt 4.4)	Nadciśnienie	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, nudności, bóle brzucha	Wymioty	Zapalenie trzustki, zapalenie okrężnicy	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALAT), zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT), zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy (GGT)	Polekowe uszkodzenie wątroby, hiperbilirubinemia, zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP)	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Wysypka	Świąd	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)

Opis wybranych działań niepożądanych*Biegunka*

Biegunkę zgłaszano u 62,4% pacjentów leczonych nintedanibem. Zgłaszano, że u 3,3% pacjentów leczonych nintedanibem zdarzenie to miało nasilenie ciężkie. Ponad dwie trzecie pacjentów, u których wystąpiła biegunka, zgłosiło jej wystąpienie po raz pierwszy w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Biegunka prowadziła do trwałego zakończenia leczenia u 4,4% pacjentów. U pozostałych zdarzenia te leczono lekami przeciwbiegunkowymi, zmniejszeniem dawki lub tymczasowym przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4).

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4) zgłaszano u 13,6% pacjentów leczonych nintedanibem. 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.

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. (22) 4921 301, faks (22) 4921 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego

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. Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenosynotrifosforanów (ATP) tych receptorów i blokuje przekazywanie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Dodatkowo nintedanib hamuje Fms-podobną białkową kinazę tyrozynową (Flt-3), białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn) oraz protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src).

Działanie farmakodynamiczne

Nintedanib hamuje aktywację kaskad sygnałowych FGFR i PDGFR, które są niezbędne w procesach proliferacji, migracji i różnicowania fibroblastów i miofibroblastów płucnych, komórek istotnych w patogenezie idiopatycznego włóknienia płuc. Potencjalny wpływ hamowania VEGFR przez nintedanib i działanie antyangiogenne nintedanibu na patologiczny proces nie zostały jeszcze w pełni wyjaśnione. W nieklinicznych modelach włóknienia płuc nintedanib wykazywał silne działanie przeciwfibrotyczne i przeciwzapalne. Nintedanib hamuje proliferację, migrację i transformację fibroblastów do miofibroblastów w odniesieniu do ludzkich fibroblastów płucnych pobranych od pacjentów z IPF.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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.

Pierwszorządowy 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 2 przedstawiono indywidualne i zbiorcze wyniki badań.

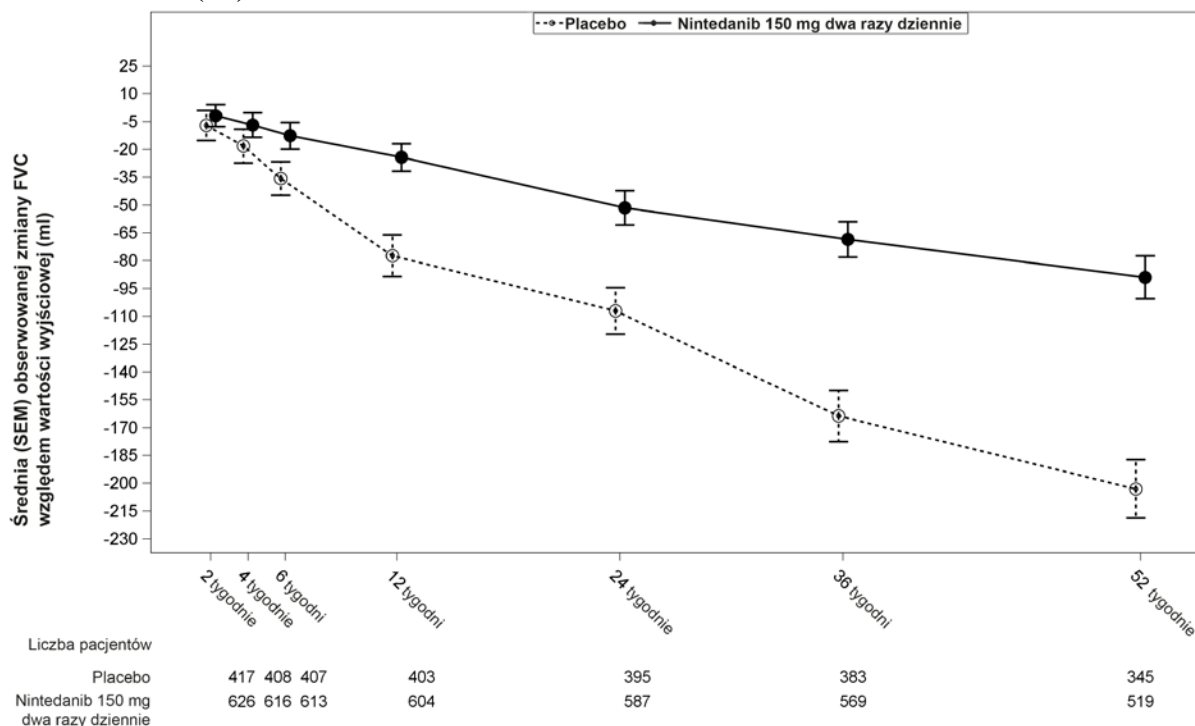
Tabela 2: Roczny wskaźnik spadku FVC (ml) w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań - populacja leczona

	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						

Skuteczność wpływu nintedanibu na zmniejszenie wskaźnika rocznego spadku FVC potwierdzono we wszystkich uprzednio określonych analizach czułości. W przypadku pacjentów z brakującymi danymi w analizie głównej przyjęto, że spadek wartości FVC po ostatniej zaobserwowanej wartości był podobny do spadku u innych pacjentów w tej samej grupie leczenia. 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.

Dodatkowo obserwowano podobny wpływ na punkty końcowe dotyczące innych czynności płuc, np. zmiany FVC w stosunku do wartości wyjściowych po upływie 52 tygodni oraz analizy pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź FVC na leczenie, które dostarczyły dalszych dowodów na wpływ nintedanibu na spowolnienie progresji choroby. 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 nie przekraczającym 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 3.

Tabela 3: 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 ($\geq 10\%$ 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 4: 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

Ogólną punktację SGRO mierzącą jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) analizowano po 52 tygodniach. W badaniu INPULSIS-2 pacjenci otrzymujący placebo wykazywali większy wzrost ogólnej punktacji SGRO w stosunku do wartości wyjściowej w porównaniu z pacjentami otrzymującymi nintedanib w dawce 150 mg dwa razy na dobę. Pogorszenie HRQoL było mniejsze w grupie otrzymującej nintedanib. Różnica pomiędzy grupami leczenia była statystycznie istotna (-2,69; 95% CI: -4,95, -0,43; p=0,0197).

W badaniu INPULSIS-1 wzrost ogólnej punktacji SGRO w stosunku do wartości wyjściowych po upływie 52 tygodni był porównywalny w grupie otrzymującej nintedanib i placebo (różnica pomiędzy grupami leczenia: -0,05; 95% CI: -2,50, 2,40; p=0,9657). W zbiorczej analizie danych z badań INPULSIS 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 ostrego zaostrzenia IPF

W badaniu INPULSIS-2 ryzyko wystąpienia pierwszego ostrego zaostrzenia IPF w ciągu 52 tygodni było znamienne mniejsze w przypadku pacjentów otrzymujących nintedanib w porównaniu z placebo. W badaniu INPULSIS-1 nie było różnicy pomiędzy grupami leczenia. 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 5.

Tabela 5: 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.						

Wszystkie zdarzenia niepożądane dotyczące ostrego zaostrzenia IPF zgłaszane przez badacza były oceniane przez komisję rozstrzygającą, która nie wiedziała, jaki badany lek otrzymywał pacjent. Na zbiorczych danych przeprowadzono określoną wcześniej analizę czułości czasu do pierwszego ostrego zaostrzenia IPF ocenionego jako „podejrzewane” lub „potwierdzone”. 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). Wskazuje to, że ryzyko wystąpienia pierwszego potwierdzonego ostrego zaostrzenia IPF było statystycznie znacznie mniejsze w każdym punkcie czasowym w grupie otrzymującej nintedanib niż w grupie otrzymującej placebo.

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 6: 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 logarymicznego rang. ³ Na podstawie modelu regresji Coxa.						

Dane potwierdzające z badania fazy II (1199.30) - wyniki dla Ofev 150 mg dwa razy na dobę
 Dodatkowe dowody na skuteczność dostarczyło badanie fazy II kontrolowane placebo, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, służące ustaleniu dawki, w którym jedna z grup otrzymywała nintedanib w dawce 150 mg dwa razy na dobę.

Pierwszorzędowy punkt końcowy, wskaźnik spadku FVC w ciągu 52 tygodni był niższy w ramieniu otrzymującym nintedanib (-0,060 l/rok, N=84) niż w ramieniu otrzymującym placebo (-0,190 l/rok, N=83). Szacowana różnica pomiędzy grupami leczenia wyniosła 0,131 l/rok (95% CI 0,027, 0,235). Różnica między grupami leczenia osiągnęła poziom znamienności statystycznej (p=0,0136).

Szacowana średnia zmiana całkowitej punktacji SGRO w stosunku do wartości wyjściowych po 52 tygodniach wyniosła 5,46 dla placebo, co wskazało na pogorszenie związanej ze zdrowiem jakości życia i -0,66 dla nintedanibu, co wskazuje na stabilną jakość życia związaną ze zdrowiem. Szacowana średnia różnica dla nintedanibu w porównaniu z placebo wyniosła -6,12 (95% CI: -10,57, -1,67; p=0,0071).

Liczba pacjentów z ostrymi zaostrzeniami IPF w ciągu 52 tygodni była niższa w grupie otrzymującej nintedanib (2,3%, N=86) w porównaniu z placebo (13,8%, N=87). Szacowany współczynnik ryzyka nintedanibu w porównaniu z placebo wyniósł 0,16 (95% CI 0,04, 0,71; p=0,0054).

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 najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były biegunka, nudności i wymioty i zgłaszano je odpowiednio u 20 (37,7%) w porównaniu z 16 (31,4%), u 22 (41,5%) w porównaniu z 6 (11,8%) oraz u 15 (28,3%) w porównaniu z 6 (11,8%) pacjentami.

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).

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 osiąganе 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 hydrolitycznego rozszczepienia przez esterazy, prowadzącego do utworzenia wolnej reszty kwasowej BIBF 1202. BIBF 1202 ulega następnie glukuronidacji przez enzymy urydno 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 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 międzyosobniczą 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 $AUC_{\tau,ss}$ 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).

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

Produkt leczniczy Ofev 100 mg kapsułki miękkie/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

EU/1/14/979/001
EU/1/14/979/002
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.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

25/07/2019

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

