

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ofev® 100 mg Weichkapseln

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kapsel enthält 100 mg Nintedanib (als Esilat)

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Kapsel enthält 1,2 mg Phospholipide aus Sojabohnen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.

Ofev 100 mg Weichkapseln sind pfirsichfarbene, opake, längliche Weichgelatinekapseln mit dem schwarzen Aufdruck des Boehringer Ingelheim Firmensymbols und „100“ auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Ofev wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung der idiopathischen Lungenfibrose (IPF).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Ofev sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Diagnose und Behandlung der IPF haben.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 150 mg Nintedanib zweimal täglich, die im Abstand von ca. 12 Stunden eingenommen wird. Die Anwendung der Dosis von 100 mg zweimal täglich wird nur bei Patienten empfohlen, die die Dosis von 150 mg zweimal täglich nicht tolerieren.

Wenn eine Einnahme versäumt wird, sollte die Einnahme zum nächsten geplanten Zeitpunkt mit der empfohlenen Dosis fortgesetzt werden. Wenn eine Einnahme versäumt wird, sollte der Patient keine zusätzliche Dosis einnehmen. Die empfohlene maximale Tagesdosis von 300 mg sollte nicht überschritten werden.

#### Dosisanpassungen

Neben einer gegebenenfalls indizierten symptomatischen Therapie können Nebenwirkungen von Ofev (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8) durch Dosisreduktion oder vorübergehende Therapieunterbrechung behandelt werden, bis die spezifische Nebenwirkung so weit abgeklungen ist, dass eine Fortsetzung der Therapie möglich ist. Die Behandlung mit Ofev kann mit der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) oder einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen werden. Falls ein Patient

100 mg zweimal täglich nicht verträgt, sollte die Behandlung mit Ofev abgebrochen werden.

Bei Unterbrechungen der Behandlung aufgrund von Erhöhungen der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf  $> 3 \times$  oberer Normgrenzwert (ULN, *upper limit of normal*) kann die Behandlung nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau mit einer reduzierten Dosis von Ofev (100 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen und die Dosis anschließend auf die volle Dosis (150 mg zweimal täglich) erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### Besondere Patientengruppen

##### Ältere Patienten ( $\geq 65$ Jahre)

Für ältere Patienten wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. Von vornherein ist keine Dosisanpassung aufgrund des Alters des Patienten erforderlich. Bei Patienten  $\geq 75$  Jahren kann allerdings zur Behandlung von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

##### Nierenfunktionsstörung

Weniger als 1 % einer Einzeldosis Nintedanib wird über die Nieren ausgeschieden (siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung ist nicht erforderlich. Die Sicherheit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik von Nintedanib wurden bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $< 30$  ml/min Kreatinin-Clearance) nicht untersucht.

##### Leberfunktionsstörung

Nintedanib wird überwiegend biliär/fäkal ausgeschieden ( $> 90$  %; siehe Abschnitt 5.2). Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist auf der Grundlage klinischer Daten nicht erforderlich (Child Pugh A; siehe Abschnitt 4.4). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nintedanib wurden bei Patienten mit als Child Pugh B und C klassifizierter eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Daher wird die Behandlung mit Ofev bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen.

##### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ofev bei Kindern im Alter von 0 - 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Ofev ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollten zu einer Mahlzeit eingenommen werden; sie sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt und nicht zerkaut oder zerkleinert werden.

### 4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Nintedanib, Erdnuss oder Soja oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

#### Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

##### Diarrhoe

In den INPULSIS-Studien (siehe Abschnitt 5.1) war Diarrhoe die häufigste gastrointes-

tinale Nebenwirkung, die bei 62,4 % der mit Ofev vs. 18,4 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet wurde (siehe Abschnitt 4.8). Diese Nebenwirkung war bei den meisten Patienten von leichter bis mittelschwerer Intensität und trat in den ersten 3 Behandlungsmonaten auf. Die Diarrhoe führte bei 10,7 % der Patienten zur Dosisreduktion und bei 4,4 % der Patienten zum Absetzen von Nintedanib.

Die Diarrhoe sollte bei den ersten Anzeichen mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Antidiarrhoika, z. B. Loperamid, behandelt werden und kann eine Unterbrechung der Behandlung erfordern. Die Behandlung mit Ofev kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen werden. Bei anhaltender schwerer Diarrhoe trotz symptomatischer Behandlung sollte die Therapie mit Ofev abgebrochen werden.

##### Übelkeit und Erbrechen

Übelkeit und Erbrechen waren häufig berichtete gastrointestinale Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8). Bei den meisten Patienten, die an Übelkeit und Erbrechen litten, waren diese Ereignisse von leichter bis mittelschwerer Intensität. Übelkeit führte bei 2,0 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Nintedanib. Erbrechen führte bei 0,8 % der Patienten zum Behandlungsabbruch.

Wenn die Symptome trotz entsprechender unterstützender Therapiemaßnahmen (einschließlich einer antiemetischen Therapie) anhalten, kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein. Die Behandlung mit Ofev kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen werden. Bei anhaltenden schweren Symptomen sollte die Therapie mit Ofev abgebrochen werden.

#### Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Ofev wurden bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher wird die Behandlung mit Ofev bei solchen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Einnahme von Nintedanib war mit einer Erhöhung der Leberenzyme (ALT, AST, alkalische Phosphatase [AP], Gamma-Glutamyltransferase [GGT]) assoziiert, wobei das Risiko bei Frauen möglicherweise höher ist. Die Erhöhungen der Transaminasen waren nach Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie reversibel. Die Einnahme von Nintedanib war außerdem mit Bilirubinerhöhungen assoziiert. Die Lebertransaminasen- und Bilirubinspiegel sollten vor Beginn einer Behandlung mit Ofev und anschließend periodisch (z. B. bei jedem Patientenbesuch) oder, wenn klinisch indiziert, überprüft werden. Wenn Transaminaseerhöhungen (AST oder ALT) von  $> 3 \times$  ULN gemessen werden, wird eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie mit Ofev empfohlen, und der Patient sollte engmaschig überwacht werden. Nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau kann

# Ofev® 100 mg Weichkapseln

die Behandlung mit Ofev in der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wieder aufgenommen oder zunächst wieder mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) begonnen werden, die anschließend auf die volle Dosis erhöht werden kann (siehe Abschnitt 4.2). Bei jeglichen Erhöhungen von Leberwerten, die mit klinischen Anzeichen oder Symptomen einer Leberschädigung, z. B. Gelbsucht, einhergehen, sollte die Behandlung mit Ofev dauerhaft abgesetzt werden. Andere Ursachen der Leberenzym erhöhungen sollten abgeklärt werden.

## Blutungen

Eine Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptors (*vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) ist möglicherweise mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. In den INPULSIS-Studien mit Ofev war der Prozentsatz der Patienten mit Blutungsereignissen im Ofev-Behandlungsarm geringfügig höher (10,3%) als im Placebo-Arm (7,8%). Nicht schwerwiegende Epistaxis stellte das häufigste Blutungsereignis dar. Die Häufigkeit schwerwiegender Blutungsereignisse war in beiden Behandlungsgruppen gering und vergleichbar (Placebo: 1,4 %; Ofev: 1,3 %).

Patienten mit bekanntem Blutungsrisiko, einschließlich Patienten mit erblich bedingter Blutungsneigung oder Patienten, die eine Vollantikoagulation erhalten, wurden in die INPULSIS-Studien nicht eingeschlossen. Nach Markteinführung wurden Fälle von Blutungen berichtet (einschließlich Patienten mit oder ohne Behandlung mit Antikoagulanzen oder anderen Arzneimitteln, die Blutungen hervorrufen könnten). Daher sollten diese Patienten nur dann mit Ofev behandelt werden, wenn der voraussichtliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

## Arterielle thromboembolische Ereignisse

Patienten mit kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurden von den INPULSIS-Studien ausgeschlossen. Arterielle thromboembolische Ereignisse wurden selten berichtet: bei 0,7 % der Patienten in der Placebogruppe und bei 2,5 % in der mit Nintedanib behandelten Gruppe. Unerwünschte Ereignisse, die auf eine ischämische Herzerkrankung deuten, waren zwar zwischen der Nintedanib- und der Placebogruppe ausgeglichen, aber in der Nintedanib-Gruppe erlitt ein höherer Prozentsatz der Patienten (1,6 %) einen Herzinfarkt als in der Placebogruppe (0,5%). Vorsicht ist geboten bei der Behandlung von Patienten mit einem höheren kardiovaskulären Risiko, einschließlich bekannter koronarer Herzkrankheit. Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome einer akuten myokardialen Ischämie entwickeln.

## Venöse Thromboembolie

In den INPULSIS-Studien wurde bei den mit Nintedanib behandelten Patienten kein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien beobachtet. Bedingt durch den Wirkmechanismus von Nintedanib könnten Patienten ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse haben.

## Gastrointestinale Perforationen

In den INPULSIS-Studien wurde bei den mit Nintedanib behandelten Patienten kein erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale Perforation beobachtet. Bedingt durch den Wirkmechanismus von Nintedanib könnten Patienten ein erhöhtes Risiko für eine gastrointestinale Perforation haben. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit vorangegangenen abdominalchirurgischen Eingriffen geboten. Mit der Einnahme von Ofev sollte frühestens 4 Wochen nach einer Bauchoperation begonnen werden. Die Therapie mit Ofev sollte bei Patienten, die eine gastrointestinale Perforation entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden.

## Hypertonie

Die Einnahme von Ofev kann zur Erhöhung des Blutdrucks führen. Der systemische Blutdruck sollte regelmäßig und wenn klinisch indiziert gemessen werden.

## Komplikationen bei der Wundheilung

In den INPULSIS-Studien wurde keine erhöhte Häufigkeit von Wundheilungsstörungen beobachtet. Basierend auf dem Wirkmechanismus kann Nintedanib die Wundheilung beeinträchtigen. Es wurden keine speziellen Studien zur Untersuchung der Wirkung von Nintedanib auf die Wundheilung durchgeführt. Die Behandlung mit Ofev sollte daher nur eingeleitet oder im Falle einer perioperativen Unterbrechung wieder aufgenommen werden, wenn die Wundheilung klinisch als adäquat beurteilt wird.

## Gleichzeitige Gabe mit Pirfenidon

Die gleichzeitige Behandlung mit Nintedanib und Pirfenidon wurde in einer Studie mit Parallelgruppendesign bei japanischen Patienten mit IPF untersucht. Vierundzwanzig Patienten wurden 28 Tage lang mit zweimal täglich 150 mg Nintedanib behandelt (13 Patienten erhielten Nintedanib zusätzlich zur langfristigen Behandlung mit Standarddosen von Pirfenidon; 11 Patienten erhielten nur Nintedanib). Aufgrund der kurzen Dauer der gleichzeitigen Exposition und der geringen Patientenzahl wurde das Nutzen-Risiko-Verhältnis der gleichzeitigen Gabe mit Pirfenidon nicht ermittelt.

## Wirkung auf das QT-Intervall

Im klinischen Studienprogramm wurden unter Nintedanib keine Anzeichen einer QT-Verlängerung beobachtet (Abschnitt 5.1). Da einige andere Tyrosinkinaseinhibitoren bekanntlich eine Wirkung auf das QT-Intervall ausüben, ist bei der Gabe von Nintedanib an Patienten, die eine QTc-Verlängerung entwickeln können, Vorsicht geboten.

## Allergische Reaktion

Diätetische Sojaprodukte sind bekannt dafür, dass sie bei Personen mit einer Sojaallergie allergische Reaktionen einschließlich einer schweren Anaphylaxie verursachen. Patienten mit bekannter Allergie gegen Erdnussprotein haben ein erhöhtes Risiko für schwere Reaktionen auf Sojapräparate.

## 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

### P-Glykoprotein (P-gp)

Nintedanib ist ein P-gp-Substrat (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Gabe des star-

ken P-gp-Inhibitors Ketoconazol erhöhte die Plasmaspiegel von Nintedanib in einer speziellen Arzneimittelwechselwirkungsstudie auf das 1,61-fache bezogen auf die AUC und auf das 1,83-fache bezogen auf  $C_{max}$ . In einer Arzneimittelwechselwirkungsstudie mit dem starken P-gp-Induktor Rifampicin sanken die Plasmaspiegel von Nintedanib auf 50,3 % bezogen auf die AUC und auf 60,3 % bezogen auf  $C_{max}$  bei gleichzeitiger Gabe mit Rifampicin im Vergleich zur alleinigen Gabe von Nintedanib. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ofev können starke P-gp-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Erythromycin oder Ciclosporin) die Plasmaspiegel von Nintedanib erhöhen. In solchen Fällen sollten die Patienten engmaschig auf die Verträglichkeit von Nintedanib überwacht werden. Bei Nebenwirkungen kann eine Unterbrechung, Dosisreduktion oder ein Absetzen der Therapie mit Ofev erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Starke P-gp-Induktoren (z.B. Rifampicin, Carbamazepin, Phenytoin oder Johanniskraut) können die Plasmaspiegel von Nintedanib verringern. Die Wahl einer anderen Begleitmedikation, die kein oder ein minimales P-gp-Induktionspotenzial besitzt, sollte in Betracht gezogen werden.

### Cytochrom (CYP)-Enzyme

Die Biotransformation von Nintedanib erfolgt nur in geringem Umfang über CYP-Stoffwechselwege. Nintedanib und dessen Metabolite, der freie Säureanteil BIBF 1202 und dessen Glucuronid, zeigten in präklinischen Studien keine Inhibition oder Induktion von CYP-Enzymen (siehe Abschnitt 5.2). Die Wahrscheinlichkeit von Arzneimittelwechselwirkungen mit Nintedanib basierend auf dem CYP-Metabolismus wird daher als gering eingestuft.

### Gleichzeitige Gabe mit anderen Arzneimitteln

Das Potenzial für Wechselwirkungen zwischen Nintedanib und hormonellen Kontrazeptiva wurde nicht untersucht.

## 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

### Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption

Nintedanib kann beim Menschen fetale Schäden verursachen (siehe Abschnitt 5.3). Frauen im gebärfähigen Alter sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Ofev eine Schwangerschaft zu vermeiden. Sie sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Ofev eine angemessene Empfängnisverhütung anzuwenden. Da die Wirkung von Nintedanib auf den Metabolismus und die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva nicht untersucht wurde, sollten Barrieremethoden als zusätzliche Methode der Empfängnisverhütung angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu verhindern.

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Ofev bei Schwangeren vor. Präklinische tierexperimentelle Studien haben jedoch für diesen Wirkstoff eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Da Nintedanib auch beim Menschen fetale Schäden verursachen kann, darf es wäh-

rend der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Patientinnen sollten angewiesen werden, ihren Arzt oder Apotheker zu informieren, falls sie während der Therapie mit Ofev schwanger werden.

Wenn die Patientin während der Behandlung mit Ofev schwanger wird, sollte sie über die potenzielle Gefahr für den Fetus aufgeklärt werden. Der Abbruch der Behandlung mit Ofev sollte in Betracht gezogen werden.

#### Stillzeit

Es gibt keine Informationen darüber, ob Nintedanib und seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Präklinische Studien haben gezeigt, dass kleine Mengen von Nintedanib und seiner Metabolite ( $\leq 0,5\%$  der verabreichten Dosis) in die Milch von säugenden Ratten übergingen. Ein Risiko für das Neugeborene/Kleinkind kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Ofev abgebrochen werden.

#### Fertilität

Präklinische Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität (siehe Abschnitt 5.3). Studien zur subchronischen und chronischen Toxizität bei Ratten ergaben keine Hinweise auf eine Beeinträchtigung der weiblichen Fertilität bei einer systemischen Exposition, die mit der Exposition der maximal empfohlenen Humandosis (MRHD) von 150 mg zweimal täglich vergleichbar war (siehe Abschnitt 5.3).

### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Ofev hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, während der Behandlung mit Ofev beim Führen eines Fahrzeugs oder Bedienen von Maschinen vorsichtig zu sein.

### 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils  
Nintedanib wurde in klinischen Studien an 1 529 IPF-Patienten untersucht. Die nachfolgenden Sicherheitsdaten basieren auf den beiden randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien mit 1 061 Patienten, in denen die Behandlung mit Nintedanib 150 mg zweimal täglich über 52 Wochen mit Placebo verglichen wurde (INPULSIS-1 und INPULSIS-2).

Die häufigsten im Zusammenhang mit der Anwendung von Nintedanib berichteten Nebenwirkungen beinhalteten Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitverlust, Gewichtsverlust und erhöhte Leberenzyme.

Für die Behandlung ausgewählter Nebenwirkungen siehe auch Abschnitt 4.4.

#### Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die oben stehende Tabelle ist eine Zusammenfassung der Nebenwirkungen nach

**Tabelle 1: Zusammenfassung der UAWs nach Häufigkeitskategorie**

Häufigkeit Systemorganklasse	Sehr häufig ( $\geq 1/10$ )	Häufig ( $\geq 1/100 < 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000 < 1/100$ )
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtsverlust, Appetitverlust	
Gefäßerkrankungen		Epistaxis	Hypertonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe, Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen	
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberenzyme erhöht	Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht, Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht, Gamma-Glutamyltransferase (GGT) erhöht	Hyperbilirubinämie, alkalische Phosphatase (AP) im Blut erhöht

MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und Häufigkeitskategorie.

Tabelle 1 fasst die Häufigkeiten der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) zusammen, die in der Nintedanib-Gruppe (638 Patienten) berichtet wurden, gepoolt aus den beiden 52-wöchigen, placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studien.

Bei den Häufigkeitsangaben zu UAWs werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000, < 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000, < 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Diarrhoe

Diarrhoe wurde bei 62,4 % der mit Nintedanib behandelten Patienten berichtet. Sie war bei 3,3 % der mit Nintedanib behandelten Patienten von schwerer Intensität. Mehr als zwei Drittel der Patienten, die Diarrhoe hatten, berichteten, dass diese während der ersten drei Behandlungsmonate erstmals aufgetreten war. Die Diarrhoe führte bei 4,4 % der Patienten zum dauerhaften Abbruch der Behandlung; ansonsten wurde sie mit Antidiarrhoika, Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung behandelt (siehe Abschnitt 4.4).

##### Erhöhte Leberenzyme

Leberenzym erhöhungen (siehe Abschnitt 4.4) wurden bei 13,6 % der mit Nintedanib behandelten Patienten berichtet. Erhöhungen der Leberenzyme waren reversibel und nicht mit einer klinisch manifesten Lebererkrankung assoziiert. Weitere Informationen zu besonderen Patientengruppen, empfohlenen Maßnahmen und Dosisanpassungen bei Diarrhoe und Erhöhung der Leberenzyme finden Sie zusätzlich in Abschnitt 4.4 bzw. 4.2.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuier-

liche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

### 4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot und keine spezifische Behandlung bei Überdosierung von Ofev. Zwei Patienten aus dem Onkologieprogramm erhielten bis zu acht Tage eine Überdosis von maximal 600 mg zweimal täglich. Die beobachteten Nebenwirkungen stimmten mit dem bekannten Sicherheitsprofil von Nintedanib überein; dies waren erhöhte Leberenzyme und gastrointestinale Symptome. Beide Patienten erholten sich von diesen Nebenwirkungen. In den INPULSIS-Studien erhielt ein Patient versehentlich für insgesamt 21 Tage eine Dosis von 600 mg täglich. Im Zeitraum der fehlerhaften Dosierung trat ein nicht schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (Nasopharyngitis) auf und klang wieder ab. Das Auftreten weiterer Ereignisse wurde nicht berichtet. Bei Überdosierung sollte die Behandlung abgesetzt und gegebenenfalls allgemeine unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinaseinhibitoren, ATC-Code: L01XE31

#### Wirkmechanismus

Nintedanib ist ein niedermolekularer Tyrosinkinaseinhibitor, der insbesondere folgende Rezeptoren hemmt: von Blutplättchen abgeleiteter Wachstumsfaktor-Rezeptor (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)  $\alpha$  und  $\beta$ , Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 1-3 und VEGFR 1-3. Nintedanib bindet kompetitiv an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche dieser Rezeptoren und blockiert so die intrazelluläre Signalübertragung. Darüber hinaus hemmt Nintedanib die Kinasen Flt-3 (*Fms-like tyrosine-protein kinase*), Lck (*lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase*), Lyn



(tyrosine-protein kinase lyn) und Src (proto-oncogene tyrosine-protein kinase src).

#### Pharmakodynamische Wirkungen

Nintedanib hemmt die Aktivierung der FGFR- und PDGFR-Signalwege, die eine entscheidende Rolle bei der Proliferation, Migration und Differenzierung von Lungenfibroblasten/Myofibroblasten spielen, welche die Pathologie der idiopathischen Lungenfibrose kennzeichnen. Die möglichen Auswirkungen der VEGFR-Hemmung durch Nintedanib und die antiangiogene Aktivität von Nintedanib auf die IPF-Pathologie sind derzeit nicht vollständig untersucht. In präklinischen Krankheitsmodellen der Lungenfibrose entfaltet Nintedanib eine starke antifibrotische und antiinflammatorische Aktivität. Nintedanib hemmt bei humanen Lungenfibroblasten von IPF-Patienten die Proliferation, Migration und Transformation zu Myofibroblasten.

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die klinische Wirksamkeit von Nintedanib wurde bei IPF-Patienten in zwei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studien mit identischem Design (INPULSIS-1 [1199.32] und INPULSIS-2 [1199.34]) untersucht. Patienten mit einem FVC-Ausgangswert < 50 % des Sollwerts oder einem Ausgangswert < 30 % des Sollwerts der Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO, bezüglich Hämoglobin korrigiert) wurden von den Studien ausgeschlossen. Die Patienten wurden im Verhältnis 3:2 einer 52-wöchigen Behandlung mit Ofev 150 mg zweimal täglich oder Placebo randomisiert zugeordnet.

Der primäre Endpunkt war die jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC). Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die Veränderung des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen sowie die Zeit bis zur ersten akuten IPF-Exazerbation.

#### Jährliche Rate der FVC-Abnahme

Die jährliche Rate der FVC-Abnahme (in ml) war bei den Patienten, die mit Nintedanib behandelt wurden, im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten, signifikant reduziert. Der Behandlungseffekt war in beiden Studien konsistent. Individuelle und gepoolte Ergebnisse der Studien sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

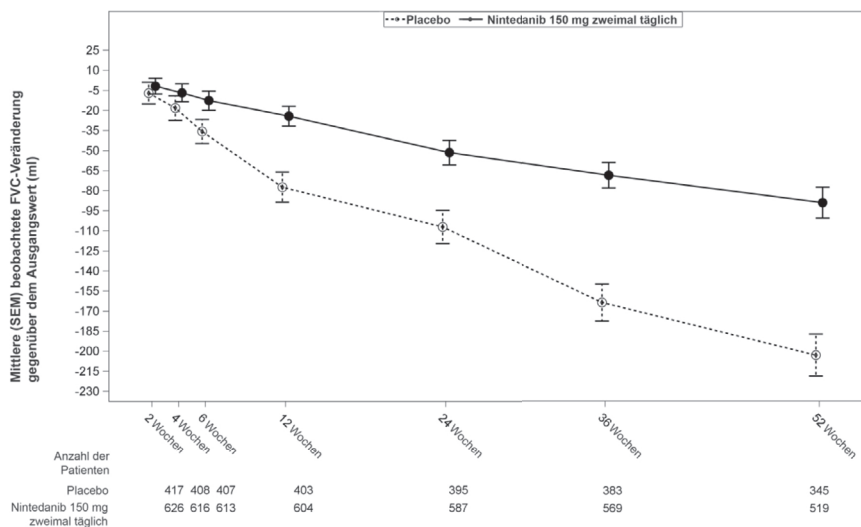
Die Robustheit der Wirkung von Nintedanib in Bezug auf die Reduktion der jährlichen Rate der FVC-Abnahme wurde in allen präspezifizierten Sensitivitätsanalysen bestätigt. Bei Patienten mit fehlenden Daten wird in der Primäranalyse davon ausgegangen, dass die FVC-Abnahme nach dem letzten beobachteten Wert mit der Abnahme bei anderen Patienten in derselben Behandlungsgruppe vergleichbar wäre. In einer Sensitivitätsanalyse, die davon ausging, dass bei Patienten mit fehlenden Daten in Woche 52 die FVC-Abnahme nach dem letzten beobachteten Wert die gleiche wäre wie bei allen Patienten unter Placebo, betrug der adjustierte Unterschied in der jährlichen Rate der Abnahme zwischen Nintedanib und Placebo 113,9 ml/Jahr (95 %-KI 69,2; 158,5) in INPULSIS-1 und 83,3 ml/Jahr (95 %-KI 37,6; 129,0) in INPULSIS-2.

**Tabelle 2: Jährliche Rate der FVC-Abnahme (ml) in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und deren gepoolte Daten - behandelte Population**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 und INPULSIS-2 gepoolt	
	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl der Patienten	204	309	219	329	423	638
Abnahmerate <sup>1</sup> (SE) über 52 Wochen	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Vergleich vs. Placebo						
Unterschied <sup>1</sup>		125,3		93,7		109,9
95%-KI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-Wert		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

<sup>1</sup> Schätzwert, basierend auf einem Regressionsmodell mit Zufallskoeffizient.  
KI: Konfidenzintervall

**Abbildung 1: Mittlere (SEM) beobachtete FVC-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (ml) im Zeitverlauf, Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 gepoolt**



bid = zweimal täglich

Außerdem wurden ähnliche Effekte auf andere Lungenfunktionsendpunkte beobachtet, z.B. die Veränderung der FVC gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen und FVC-Responder-Analysen, welche die Wirkung von Nintedanib auf die Verlangsamung der Krankheitsprogression ebenfalls untermauern. Abbildung 1 illustriert den zeitlichen Verlauf der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert für beide Behandlungsgruppen, auf Grundlage der gepoolten Analyse der Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2.

#### FVC-Responder-Analyse

In beiden INPULSIS-Studien war der Anteil der FVC-Responder, definiert als Patienten mit einer absoluten FVC-Abnahme von maximal 5 % des Sollwerts (einem Schwellenwert für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei IPF), in der Nintedanib-Gruppe signifikant

höher als in der Placebogruppe. Ähnliche Ergebnisse wurden in Analysen mit einem konservativen Schwellenwert von 10 % beobachtet. Individuelle und gepoolte Ergebnisse der Studien sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 5

#### Zeit bis zur Progression (≥ 10 % absolute Abnahme des FVC-Sollwerts oder Tod)

In beiden INPULSIS-Studien war das Progressionsrisiko bei den mit Nintedanib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant reduziert. In der gepoolten Analyse betrug die HR 0,60, was einer Reduktion des Progressionsrisikos um 40 % bei den mit Nintedanib behandelten Patienten im Vergleich zu Placebo entspricht.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

**Tabelle 3: Anteil der FVC-Responder nach 52 Wochen in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und deren gepoolte Daten - behandelte Population**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 und INPULSIS-2 gepoolt	
	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl der Patienten	204	309	219	329	423	638
<b>5 % Schwellenwert</b>						
Anzahl (%) der FVC-Responder <sup>1</sup>	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Vergleich vs. Placebo						
Odds Ratio		1,85		1,79		1,84
95 %-KI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-Wert <sup>2</sup>		0,0010		0,0011		< 0,0001
<b>10 % Schwellenwert</b>						
Anzahl (%) der FVC-Responder <sup>1</sup>	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Vergleich vs. Placebo						
Odds Ratio		1,91		1,29		1,58
95 %-KI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-Wert <sup>2</sup>		0,0007		0,1833		0,0007

<sup>1</sup> Responder sind Patienten mit absoluter FVC-Abnahme von maximal 5 % oder 10 % des Sollwerts, je nach Schwellenwert und mit einer FVC-Bestimmung nach 52 Wochen.

<sup>2</sup> Basierend auf einer logistischen Regression.

**Tabelle 4: Häufigkeit von Patienten mit absoluter FVC-Abnahme ≥ 10 % des Sollwerts oder Tod im Verlauf von 52 Wochen und Zeit bis zur Progression in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und deren gepoolte Daten - behandelte Population**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 und INPULSIS-2 gepoolt	
	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl Patienten unter Risiko	204	309	219	329	423	638
Patienten mit Ereignissen, n (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Vergleich vs. Placebo <sup>1</sup>						
p-Wert <sup>2</sup>		0,0001		0,0054		< 0,0001
Hazard Ratio <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
95 %-KI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)
<sup>1</sup> Basierend auf Daten bis Tag 372 (52 Wochen + Spanne von 7 Tagen).						
<sup>2</sup> Basierend auf einem Log-Rank-Test.						
<sup>3</sup> Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell.						

#### Änderung des SGRQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen

Der SGRQ-Gesamtscore, ein Maß für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, wurde nach 52 Wochen analysiert. In INPULSIS-2 war der Anstieg des SGRQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert bei Patienten unter Placebo größer als bei Patienten unter Nintedanib 150 mg zweimal täglich.

Die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war in der Nintedanib-Gruppe geringer; der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (-2,69; 95 %-KI: -4,95; -0,43; p = 0,0197).

In INPULSIS-1 war der Anstieg des SGRQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen zwischen Nintedanib und Placebo vergleichbar (Unterschied

zwischen den Behandlungsgruppen: -0,05; 95 %-KI: -2,50; 2,40; p = 0,9657). In der gepoolten Analyse der INPULSIS-Studien war die geschätzte mittlere Änderung des SGRQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 52 in der Nintedanib-Gruppe geringer (3,53) als in der Placebogruppe (4,96), wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen -1,43 betrug (95 %-KI: -3,09; 0,23; p = 0,0923). Insgesamt war die Wirkung von Nintedanib auf die mit dem SGRQ-Gesamtscore beurteilte gesundheitsbezogene Lebensqualität moderat, was auf eine gegenüber Placebo geringere Verschlechterung hindeutet.

**Zeit bis zur ersten akuten IPF-Exazerbation**  
In der Studie INPULSIS-2 war das Risiko einer ersten akuten IPF-Exazerbation im Verlauf von 52 Wochen bei Patienten, die Nintedanib erhielten, im Vergleich zu Placebo signifikant reduziert. In der Studie INPULSIS-1 bestand kein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der gepoolten Analyse der INPULSIS-Studien wurde bei Patienten unter Nintedanib ein im Vergleich zu Placebo numerisch geringeres Risiko für eine erste akute Exazerbation beobachtet. Individuelle und gepoolte Ergebnisse der Studien sind der Tabelle 5 zu entnehmen.

Siehe Tabelle 5 auf Seite 6

Alle vom Prüfarzt berichteten unerwünschten Ereignisse einer akuten IPF-Exazerbation wurden von einem verblindeten Bewertungsgremium adjudiziert. Mit den gepoolten Daten wurde eine präspezifizierte Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zur ersten als „bestätigt“ oder „vermutet“ adjudizierten akuten IPF-Exazerbation durchgeführt. Der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einer adjudizierten Exazerbation innerhalb von 52 Wochen war in der Nintedanib-Gruppe geringer (1,9 % der Patienten) als in der Placebogruppe (5,7 % der Patienten). Die gepoolte Analyse der Zeit bis zur ersten adjudizierten Exazerbation ergab eine Hazard Ratio (HR) von 0,32 (95 %-KI 0,16; 0,65; p = 0,0010). Dies lässt erkennen, dass das Risiko einer ersten als akut adjudizierten IPF-Exazerbation in der Nintedanib-Gruppe zu jedem Zeitpunkt statistisch signifikant niedriger war als in der Placebogruppe.

#### Überlebensanalyse

In der präspezifizierten gepoolten Analyse der Überlebensdaten der INPULSIS-Studien war die Gesamt mortalität im Verlauf von 52 Wochen in der Nintedanib-Gruppe geringer (5,5 %) als in der Placebogruppe (7,8 %). Die Analyse der Zeit bis zum Tod ergab eine HR von 0,70 (95 %-KI 0,43; 1,12; p = 0,1399). Die Ergebnisse aller Überlebensendpunkte (z. B. Mortalität während der Behandlung, respiratorisch bedingte Mortalität) zeigten einen konsistenten numerischen Unterschied zugunsten von Nintedanib.

Siehe Tabelle 6 auf Seite 6

#### Unterstützende Evidenz aus den Ergebnissen der Phase-II-Studie (1199.30) für Ofev 150 mg zweimal täglich

Die randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase-II-Dosisfindungsstudie unter Einschluss einer Dosisgruppe mit

# Ofev® 100 mg Weichkapseln

**Tabelle 5: Häufigkeit von Patienten mit akuten IPF-Exazerbationen im Verlauf von 52 Wochen und Analyse der Zeit bis zur ersten Exazerbation, basierend auf vom Prüfarzt berichteten Ereignissen in den Studien INPULSIS-1 und INPULSIS-2 und deren gepoolte Daten - behandelte Population**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 und INPULSIS-2 gepoolt	
	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl Patienten unter Risiko	204	309	219	329	423	638
Patienten mit Ereignissen, n (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Vergleich vs. Placebo <sup>1</sup>						
p-Wert <sup>2</sup>		0,6728		0,0050		0,0823
Hazard Ratio <sup>3</sup>		1,15		0,38		0,64
95 %-KI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

<sup>1</sup> Basierend auf Daten bis Tag 372 (52 Wochen + Spanne von 7 Tagen).

<sup>2</sup> Basierend auf einem Log-Rank-Test.

<sup>3</sup> Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell.

**Tabelle 6: Gesamtmortalität im Verlauf von 52 Wochen in den Studien INPULSIS-1, INPULSIS-2 und deren gepoolte Daten - behandelte Population**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 und INPULSIS-2 gepoolt	
	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich	Placebo	Ofev 150 mg zweimal täglich
Anzahl Patienten unter Risiko	204	309	219	329	423	638
Patienten mit Ereignissen, n (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Vergleich vs. Placebo <sup>1</sup>						
p-Wert <sup>2</sup>		0,2880		0,2995		0,1399
Hazard Ratio <sup>3</sup>		0,63		0,74		0,70
95 %-KI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

<sup>1</sup> Basierend auf Daten bis Tag 372 (52 Wochen + Spanne von 7 Tagen).

<sup>2</sup> Basierend auf einem Log-Rank-Test.

<sup>3</sup> Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell.

Nintedanib 150 mg zweimal täglich lieferte zusätzliche Belege für die Wirksamkeit.

Die Rate der FVC-Abnahme über 52 Wochen (primärer Endpunkt) war im Nintedanib-Arm geringer (-0,060 l/Jahr, n = 84) als im Placebo-Arm (-0,190 l/Jahr, n = 83). Der geschätzte Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 0,131 l/Jahr (95 %-KI: 0,027; 0,235). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen erreichte eine nominale statistische Signifikanz (p = 0,0136).

Die geschätzte mittlere Änderung des SGRQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen betrug für Placebo 5,46, was auf eine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität hindeutet, und für Nintedanib -0,66, was

auf eine stabile gesundheitsbezogene Lebensqualität hinweist. Der geschätzte mittlere Unterschied betrug für Nintedanib im Vergleich zu Placebo -6,12 (95 %-KI: -10,57; -1,67; p = 0,0071).

Die Anzahl der Patienten mit akuten IPF-Exazerbationen im Verlauf von 52 Wochen war in der Nintedanib-Gruppe geringer (2,3 %, n = 86) als in der Placebogruppe (13,8 %, n = 87). Die geschätzte Hazard Ratio für Nintedanib versus Placebo betrug 0,16 (95 %-KI: 0,04; 0,71; p = 0,0054).

#### QT-Intervall

In einer entsprechenden Studie an Patienten mit Nierenzellkarzinom wurden QT-/QTc-Messungen aufgezeichnet, die zeigten, dass eine orale Einzeldosis von 200 mg Nintedanib und orale Mehrfachdosierung

von 200 mg Nintedanib zweimal täglich über 15 Tage das QTcF-Intervall nicht verlängerten.

#### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ofev eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei IPF gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bezüglich Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### Resorption

Nintedanib erreichte maximale Plasmakonzentrationen ca. 2-4 Std. nach oraler Gabe als Weichgelatine kapsel nach Nahrungsaufnahme (Bereich 0,5-8 Std.). Die absolute Bioverfügbarkeit einer 100 mg-Dosis betrug bei gesunden Probanden 4,69 % (90 %-KI: 3,615-6,078). Resorption und Bioverfügbarkeit werden durch Transportereffekte und einen erheblichen First-Pass-Effekt verringert. Eine Dosisproportionalität wurde durch Erhöhung der Nintedanib-Exposition nachgewiesen (Dosisbereich 50-450 mg einmal täglich und 150-300 mg zweimal täglich). Steady-State-Plasmakonzentrationen wurden spätestens nach einwöchiger Einnahme erreicht.

Nach Nahrungsaufnahme war die Nintedanib-Exposition im Vergleich zur Einnahme im Nüchternzustand um etwa 20 % erhöht (KI: 95,3-152,5 %), die Resorption war verzögert (mediane  $t_{max}$  nüchtern: 2,00 Std.; nicht nüchtern: 3,98 Std.).

#### Verteilung

Nintedanib folgt mindestens einer zweiphasigen Dispositions kinetik. Nach intravenöser Infusion wurde während der terminalen Phase ein hohes Verteilungsvolumen ( $V_{ss}$ : 1.050 l, 45,0 % gKV) beobachtet.

Die *In-vitro*-Proteinbindung von Nintedanib in menschlichem Plasma war mit einem gebundenen Anteil von 97,8 % hoch. Serumalbumin wird als das Hauptbindungsprotein betrachtet. Nintedanib wird vorzugsweise in Plasma verteilt, mit einem Blut-zu-Plasma-Verhältnis von 0,869.

#### Biotransformation

Die vorherrschende Stoffwechselreaktion für Nintedanib ist die hydrolytische Spaltung durch Esterasen, die den freien Säureanteil BIBF 1202 ergibt. BIBF 1202 wird anschließend durch Glucuronidierung mittels Uridin-5'-diphospho-Glucuronosyltransferase (UGT)-Enzymen (UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 und UGT 1A10) in BIBF-1202-Glucuronid überführt.

Die Biotransformation von Nintedanib erfolgte nur in geringem Umfang über CYP-Stoffwechselwege, wobei CYP 3A4 das überwiegend beteiligte Enzym war. Der CYP-abhängige Hauptmetabolit konnte in der ADME-Studie am Menschen im Plasma nicht nachgewiesen werden. *In vitro* machte der CYP-abhängige Stoffwechsel etwa 5 % im Vergleich zu etwa 25 % Esterspaltung aus. Nintedanib, BIBF 1202 und BIBF-1202-Glucuronid bewirkten in präklinischen Studien auch keine Hemmung oder Induktion von CYP-Enzymen. Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Nintedanib und CYP-

Substraten, CYP-Inhibitoren oder CYP-Induktoren sind daher nicht zu erwarten.

## Elimination

Die Gesamt-Plasmaclearance nach intravenöser Infusion war hoch (CL: 1.390 ml/min, 28,8 % gKV). Die renale Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs innerhalb von 48 Std. nach oraler Gabe betrug etwa 0,05 % der Dosis (31,5 % gKV) und nach intravenöser Verabreichung etwa 1,4 % der Dosis (24,2 % gKV); die renale Clearance betrug 20 ml/min (32,6 % gKV). Der Hauptweg der Elimination von radioaktiv markiertem [<sup>14</sup>C] Nintedanib nach oraler Gabe erfolgte über fäkale/biliäre Ausscheidung (93,4 % der Dosis, 2,61 % gKV). Der Beitrag der renalen Ausscheidung zur Gesamt-Clearance war gering (0,649 % der Dosis, 26,3 % gKV). Die Gesamttrückgewinnung (Recovery) wurde innerhalb von 4 Tagen nach der Dosierung als abgeschlossen (über 90 %) betrachtet. Die terminale Halbwertszeit von Nintedanib betrug zwischen 10 und 15 Std. (gKV % ca. 50 %).

## Linearität/Nichtlinearität

Die Pharmakokinetik (PK) von Nintedanib kann bezüglich der Zeit als linear betrachtet werden (d.h. Einzeldosisdaten können auf Mehrfachdosisdaten extrapoliert werden). Die Akkumulation nach Mehrfachgabe betrug das 1,04-fache für C<sub>max</sub> und das 1,38-fache für AUC<sub>∞</sub>. Die Nintedanib-Talspiegel blieben für mehr als ein Jahr stabil.

## Transport

Nintedanib ist ein Substrat von P-gp. Zum Wechselwirkungspotenzial von Nintedanib mit diesem Transporter siehe Abschnitt 4.5. Für Nintedanib wurde *in vitro* gezeigt, dass es kein Substrat oder Inhibitor von OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 oder MRP-2 ist. Nintedanib ist auch kein Substrat von BCRP. *In vitro* wurde nur ein schwaches inhibitorisches Potenzial auf OCT-1, BCRP und P-gp beobachtet, dem geringe klinische Bedeutung beigemessen wird. Das Gleiche gilt für Nintedanib als Substrat von OCT-1.

## Populationspharmakokinetische Analyse bei besonderen Patientengruppen

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Nintedanib waren bei gesunden Probanden, Patienten mit IPF und Krebspatienten ähnlich. In einer populationspharmakokinetischen (PopPK)-Analyse von Patienten mit IPF und nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (NSCLC) (n = 1.191) sowie deskriptiver Untersuchungen wurde die Nintedanib-Exposition nicht durch Geschlecht (korrigiert nach Körpergewicht), leichte und mittelschwere Nierenfunktionsstörung (geschätzt anhand der Kreatinin-Clearance), Alkoholkonsum oder P-gp-Genotyp beeinflusst. Die PopPK-Analyse zeigte bezüglich der Einflussgrößen Alter, Körpergewicht und ethnische Zugehörigkeit moderate Auswirkungen auf die Nintedanib-Exposition, die nachstehend beschrieben werden. Aufgrund der hohen interindividuellen Variabilität der Exposition werden diese beobachteten moderaten Effekte als nicht klinisch relevant betrachtet (siehe Abschnitt 4.4).

## Alter

Die Nintedanib-Exposition nahm mit dem Alter linear zu. Relativ zu einem Patienten

mit einem medianen Alter von 62 Jahren verringerte sich die AUC<sub>∞</sub> bei einem 45-jährigen Patienten um 16 % und stieg bei einem 76-jährigen Patienten um 13 % an. Der durch die Analyse abgedeckte Altersbereich lag zwischen 29 und 85 Jahren; etwa 5 % der Population waren älter als 75 Jahre. Auf Basis eines PopPK-Modells wurde bei Patienten ≥ 75 Jahren eine Zunahme der Nintedanib-Exposition von etwa 20 - 25 % im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren beobachtet.

Studien bei Kindern und Jugendlichen wurden nicht durchgeführt.

## Körpergewicht

Es wurde eine inverse Korrelation zwischen Körpergewicht und der Nintedanib-Exposition beobachtet. Die AUC<sub>∞</sub> stieg bei einem 50 kg schweren Patienten (5. Perzentil) um 25 % an und verringerte sich bei einem 100 kg schweren Patienten (95. Perzentil) um 19 % relativ zu einem Patienten mit einem medianen Gewicht von 71,5 kg.

## Ethnische Zugehörigkeit

Im Vergleich zu Kaukasiern war das geometrische Mittel der Nintedanib-Exposition bei chinesischen, taiwanesischen und indischen Patienten um 33 % höher, während es bei Koreanern um 22 % niedriger war (gemäß Körpergewicht korrigiert). Daten von schwarzen Menschen waren sehr begrenzt, lagen jedoch im gleichen Bereich wie für Kaukasier.

## Leberfunktionsstörung

Pharmakokinetische Daten für Nintedanib wurden bei Patienten mit anomalen Leberparametern gesammelt, die durch erhöhte AST-, ALT- und Bilirubinspiegel definiert waren. Eine Tendenz zu einer erhöhten Exposition wurde bei Patienten mit initial erhöhten AST- und ALT- (bis zu 10 × ULN) und Bilirubinwerten (bis zu 1,5 × ULN) im Vergleich zu Patienten mit normalen AST-, ALT- und Bilirubinspiegeln beobachtet. Für Patienten mit ALT oder AST > 10 × ULN und Bilirubin > 1,5 × ULN erlaubt die begrenzte Datenlage keine Schlussfolgerungen.

## Begleittherapie mit Pirfenidon

In einer kleinen Studie mit Parallelgruppendesign bei japanischen Patienten mit IPF (13 Patienten erhielten Nintedanib zusätzlich zur langfristigen Behandlung mit Standarddosen von Pirfenidon; 11 Patienten erhielten nur Nintedanib) nahm die Nintedanib-Exposition bei gleichzeitiger Gabe von Pirfenidon im Vergleich zur alleinigen Gabe von Nintedanib auf Basis der AUC auf 68,3 % und auf Basis von C<sub>max</sub> auf 59,2 % ab. Nintedanib hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Pirfenidon (siehe Abschnitt 4.4).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

### Allgemeine Toxikologie

Toxizitätsstudien an Ratten und Mäusen zeigten nach einmaliger Gabe ein geringes akutes toxisches Potenzial von Nintedanib. In Toxizitätsstudien nach wiederholter Gabe an Ratten standen Nebenwirkungen (z.B. Verdickung der Epiphysenfugen, Läsionen an den Nagezähnen) meist in Zusammenhang mit dem Wirkmechanismus von Nintedanib (d.h. VEGFR-2-Inhibition). Diese

Veränderungen sind von anderen VEGFR-2-Inhibitoren bekannt und können als Klasseneffekte betrachtet werden.

Diarrhoe und Erbrechen, begleitet von reduzierter Futteraufnahme und Körpergewichtsverlust, wurden in Toxizitätsstudien an Nicht-Nagern beobachtet.

Es gab keine Anzeichen von erhöhten Leberenzymen bei Ratten, Hunden und Cynomolgus-Affen. Ein leichter Anstieg von Leberenzymen, die nicht auf schwere Nebenwirkungen wie Diarrhoe zurückzuführen waren, wurden ausschließlich bei Rhesusaffen beobachtet.

## Reproduktionstoxizität

Bei Ratten wurden embryofetale Letalität und teratogene Wirkungen bei Expositionen unter der humantherapeutischen Exposition bei der MRHD von 150 mg zweimal täglich beobachtet. Auswirkungen auf die Entwicklung des Achsenskeletts und auf die Entwicklung der großen Arterien wurden ebenfalls bei subtherapeutischen Expositionen festgestellt.

Bei Kaninchen wurden eine embryofetale Letalität und teratogene Wirkungen bei einer Exposition beobachtet, die etwa 3-fach höher als die MRHD war, jedoch wurden uneindeutige Auswirkungen auf die embryofetale Entwicklung des Achsenskeletts und des Herzens bereits bei einer Exposition festgestellt, die niedriger war als die MRHD von 150 mg zweimal täglich.

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie an Ratten wurden Auswirkungen auf die prä- und postnatale Entwicklung bei einer Exposition beobachtet, die geringer war als die MRHD.

Eine Studie an Ratten zur männlichen Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bis zur Implantation zeigte keine Auswirkungen auf die männlichen Fortpflanzungsorgane und die männliche Fertilität.

Bei Ratten wurden geringe Mengen von radioaktiv markiertem Nintedanib und/oder seinen Metaboliten (≤ 0,5 % der verabreichten Dosis) in die Milch ausgeschieden.

Zweijährige Karzinogenitätsstudien an Mäusen und Ratten erbrachten keine Hinweise auf ein kanzerogenes Potenzial von Nintedanib.

Studien zur Genotoxizität zeigten kein mutagenes Potenzial für Nintedanib.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Mittelkettige Triglyceride

Harthfett

Phospholipide aus Sojabohnen (E322)

#### Kapselhülle

Gelatine

Glycerol (85 %)

Titandioxid (E171)

Eisen(III)-oxid (E172)

Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E172)

#### Druckfarbe

Schellack

Eisen(II,III)-oxid (E172)

Propylenglycol (E1520)



# Ofev® 100 mg Weichkapseln

## 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

## 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

## 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

## 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ofev 100 mg Weichkapseln sind in folgenden Packungsgrößen erhältlich:

- 30 × 1 Weichkapsel in perforierten Aluminium-/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen
- 60 × 1 Weichkapsel in perforierten Aluminium-/Aluminium-Blistern zur Abgabe von Einzeldosen

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Deutschland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

15.01.2015

## 10. STAND DER INFORMATION

Januar 2016

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
60329 Frankfurt