

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ

Ofev 100 mg, капсула, мека

Ofev 150 mg, капсула, мека

INN: nintedanib

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Ofev 100 mg, капсула, мека

Една капсула, мека содржи 100 mg нинтеданиб (во форма на нинтеданиб-есилат).

Помошна супстанција со потврдено дејство: Една капсула, мека содржи 1,2 mg соја лецитин.

Ofev 150 mg, капсула, мека

Една капсула, мека содржи 150 mg нинтеданиб (во форма на нинтеданиб-есилат).

Помошна супстанција со потврдено дејство: Една капсула, мека содржи 1,8 mg соја лецитин.

За листата на сите помошни супстанции види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Капсула, мека (капсула).

Ofev 100 mg, капсула, мека

Ofev 100 mg капсули, меки се непроѕирни, овални меки, желатински капсули со боја на праска, кои се означени на едната страна со втиснато лого на компанијата Boehringer Ingelheim со црна боја и ознаката "100".

Ofev 150 mg, капсула, мека

Ofev 150 mg капсули, меки се непроѕирни, овални меки, желатински капсули со боја на праска, кои се означени на едната страна со втиснато лого на компанијата Boehringer Ingelheim црна боја со и ознаката "150".

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1. Терапевтски индикации

Лекот Ofev е индициран за третман на идиопатска пулмонална фиброза (IPF) кај возрасни.

Лекот Ofev исто така е индициран за третман на други хронични фиброзирачки интерстицијални белодробни заболувања (анг. *interstitial lung diseases*, ILD) со прогресивен фенотип, кај возрасни (види дел 5.1).

Лекот Ofev исто така е индициран за третман на интерстицијални белодробни заболувања поврзани со системска склероза (анг. *Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease SSc-ILD*), кај возрасни.

4.2. Дозирање и начин на употреба

Терапијата треба да биде иницирана од страна на лекари кои имаат искуство во лекување на заболувања за кои лекот Ofev е одобрен.

Дозирање



142

Препорачана доза е 150 mg нинтеданиб, два пати на ден, примена со растојание од приближно 12 часа. Доза од 100 mg два пати на ден, се препорачува само кај пациенти кои не можат да ја поднесат дозата од 150 mg два пати на ден.

Ако се пропушти доза, примената треба да се продолжи во следниот термин според распоредот на дозирање со препорачана доза. Ако се пропушти доза, пациентот не треба да земе дополнителна доза. Препорачаната максимална дневна доза од 300 mg не смее да се надмине.

Прилагодување на дозата

Дополнително на симптоматскиот третман, ако е применливо, лечењето на несаканите дејства од лекот Ofev (види дел 4.4 и 4.8) може да вклучи намалување на дозата и привремено прекинување на терапијата, се додека специфичните несакани дејства се намалат до ниво кое дозволува продолжување со терапијата. Терапијата со лекот Ofev може да се продолжи со полна доза (150 mg два пати на ден) или со намалена доза (100 mg два пати на ден). Ако пациентот не ја поднесува дозата од 100 mg два пати на ден, терапијата со лекот Ofev треба да се прекине.

Ако дијареата, гадењето и/или повраќањето траат и покрај соодветните супуративни мерки (вклучително антиеметичка терапија), потребно е намалување на дозата или привремено прекинување на лекувањето. Терапијата може да се продолжи со намалена доза (100 mg два пати на ден) или со полна доза (150 mg два пати на ден). Во случај на упорна, тешка дијареа, гадење и/или повраќање и покрај симптоматското лечење, терапијата со лекот Ofev мора да се прекине (види дел 4.4).

Во случај на привремено прекинување на терапијата поради зголемени вредности на аспартат аминотрансфераза (AST) или аланин аминотрансфераза (ALT), > 3x од горната граница на нормални вредности (ГГН), после враќањето на вредностите на трансаминазите на почетните вредности, терапијата со лекот Ofev треба повторно да се воведе со намалена доза (100 mg два пати на ден), која постепено може да се зголемува до полна доза (150 mg два пати на ден) (види дел 4.4 и 4.8).

Посебни групи на пациенти

Постари пациенти (≥ 65 години)

Не се забележани збирни разлики во безбедноста и ефикасноста кај постари пациенти. Не е потребно *a-priori* прилагодување на дозата, поради возраста на пациентот. Поголема е веројатноста дека кај пациентите на возраст од ≥ 75 години, ќе биде потребно намалување на дозата поради лечење на несаканите дејства (види дел 5.2).

Оштетување на функцијата на бубрезите

Прилагодување на почетната доза кај пациенти со благо до умерено оштетување на функцијата на бубрезите не е потребно. Безбедноста, ефикасноста и фармакокинетиката на нинтеданиб не се испитувани кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на бубрезите (креатинин клиренс < 30 mL/min.).

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Кај пациенти со благо оштетување на функцијата на црниот дроб (Child Pugh A) препорачана доза на лекот Ofev е 100 mg два пати на ден, со растојание од приближно 12 часа. Кај пациенти со благо оштетување на функцијата на црниот дроб (Child Pugh A) треба да се земе во предвид привремено или трајно прекинување на терапијата поради лечење на несаканите дејства. Безбедноста и ефикасноста на нинтеданиб не се испитувани кај пациенти со оштетување на функцијата на црниот дроб класифицирано како Child Pugh B и C. Терапијата со лекот Ofev не се препорачува кај пациенти со умерено (Child Pugh B) и тешко (Child Pugh C) оштетување на функцијата на црниот дроб (види дел 5.2).

Педијатриска популација

Безбедноста и ефикасноста на лекот Ofev кај деца на возраст од 0-18 години не се утврдени. Нема достапни податоци.



Начин на употреба

Ofev е наменет за перорална употреба. Капсулите треба да се земаат со храна, да се проголтаат цели со вода и не треба да се цвакаат. Капсулата не смее да се отвара или да се крши (види дел 6.6).

4.3. Контраиндикации

- Бременост (види дел 4.6)
- Хиперсензитивност на нинтеданиб, на кикиритки или соја, или на било кој од помошните супстанции наведени во дел 6.1.

4.4. Посебни мерки на претпазливост и предупредувања

Гастроинтестинални пореметувања

Дијареа

Во клиничките испитувања (види дел 5.1), дијареата била најчесто пријавувано гастроинтестинално несакано дејство (види дел 4.8). Кај поголемиот дел од пациентите, несаканите реакции биле со благ до умерен интензитет и се јавиле во тек на првите 3 месеци од терапијата.

После ставање на лекот во промет пријавени се сериозни случаи на дијареа која довела до дехидратација и пореметување на електролитите. Уште од при првите знаци на појава на дијареа, пациентите треба да се лечат со соодветна хидратација и употреба на лекови за лечење на дијареа, на пр. лоперамид и може да биде потребно намалување на дозата или привремено прекинување на терапијата. Терапијата со лекот Ofev може да се продолжи со намалена доза (100 mg два пати на ден) или со полна доза (150 mg два пати на ден). Во случај на упорна, тешка дијареа и покрај симптоматскиот третман, терапијата со лекот Ofev треба да се прекине.

Мачнина и повраќање

Мачнина и повраќање биле често пријавувани гастро-интестинални несакани дејства (види дел 4.8). Кај поголемиот дел од пациентите, мачнината и повраќањето биле со благ до умерен интензитет. Во клиничките испитувања, мачнината била причина за прекинување на терапијата со Ofev кај до 2.1% од пациентите, а повраќањето било причина за прекинување на терапијата со Ofev кај до 1.4% од пациентите.

Ако симптомите перзистираат и покрај соодветните супоративни мерки (вклучително антиеметичка терапија), потребно е намалување на дозата или прекинување на терапијата. Терапијата може да се продолжи со намалена доза (100 mg два пати на ден) или со полна доза (150 mg два пати на ден). Во случај на упорни, тешки симптоми, терапијата со лекот Ofev треба да се прекине.

Хепатална функција

Безбедноста и ефикасноста на лекот Ofev не е испитувана кај пациенти со умерено (Child Pugh B) или тешко (Child Pugh C) оштетување на функцијата на црниот дроб. Затоа терапија со лекот Ofev не се препорачува кај овие пациенти (види дел 4.2). Поради зголемената изложеност, може да се зголеми ризикот од несакани дејства, кај пациенти со благо оштетување на црниот дроб (Child Pugh A). Пациентите со благо оштетување на црниот дроб (Child Pugh A) треба да се лечат со намалена доза на лекот Ofev (види дел 4.2 и 5.2).

Во тек на терапијата со нинтеданиб, забележани се случаи на оштетување на црниот дроб, вклучително тешко оштетување на црниот дроб со смртен исход. Поголемиот дел од состојбите на црниот дроб се јавиле во тек на првите три месеци од терапијата. Затоа вредностите на хепатална трансаминаза и билирубин треба да се испитаат пред започнување на терапијата и во тек на првиот месец од терапијата со лекот Ofev. После тоа пациентите треба да се следат во редовни интервали во тек на следните два



месеци од терапијата, а после тоа периодично на пр. при секое доаѓање на пациентот на преглед или според клиничката индикација.

Зголемените вредности на хепатални ензими (ALT, AST, AP, гама-глутамилтрансфераза (GGT) види дел 4.8)) и билирубин биле реверзибилни, после намалување на дозата или прекинување на терапијата кај поголемиот дел од случаите. Ако вредностите на трансаминаза (AST или ALT) се зголемени $> 3\times$ од ГГН, се препорачува намалување на дозата или привремено прекинување на терапијата со лекот Ofev и внимателно следење на пациентот. Кога трансаминазите ќе се вратат на почетните вредности, терапијата со лекот Ofev може да се продолжи со полна доза (150 mg два пати на ден) или повторно да се воведе намалена доза (100 mg два пати на ден), која постепено може да се зголеми до полна доза (види дел 4.2). Ако зголемените вредности на било кој од параметрите за функцијата на црниот дроб се поврзани со клинички знаци или симптоми на оштетување на црниот дроб на пр. жолтица, терапијата со лекот Ofev треба трајно да се прекине. Потребно е да се испита дали постојат други причини за зголемување на вредностите на ензимите на црниот дроб.

Пациентите со мала телесна маса (< 65 kg), од азиско потекло и од женски пол имаат поголем ризик за зголемување на вредностите на ензимите на црниот дроб. Изложеноста на нинтеданиб линеарно се зголемувала со возраста на пациентите, што исто така може да го зголеми ризикот за зголемување на вредностите на ензимите на црниот дроб (види дел - 5.2). Се препорачува внимателно следење на пациентите со овие ризик фактори.

Ренелна функција

При употреба на нинтеданиб забележани се случаи на оштетувањена на функцијата / инсуфициенција на бубрезите, кои во некои случаи имале смртен исход (види дел - 4.8).

Пациентите треба внимателно да се следат во тек на терапијата со нинтеданиб, посебно внимание е потребно кај пациентите кои имаат фактори на ризик за оштетување на функцијата / инсуфициенција на бубрезите. Во случај на оштетување на функцијата / инсуфициенција на бубрезите, треба да се земе во предвид прилагодување на терапијата (види дел - 4.2 Прилагодување на дозата).

Крварење

Инхибицијата на рецепторите на васкуларниот ендотелен фактор на раст (анг. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) може да биде поврзана со зголемен ризик од крварење.

Пациенти со познат ризик од крварење, вклучително пациенти со наследна предиспозиција за крварење или пациенти кои примаат полна доза на антикоагулантна терапија, не биле вклучени во клиничките испитувања. Во периодот после ставање на лекот во промет, биле пријавени случаи на не-сериозно и сериозно крварење, од кои некои фатални (вклучително пациенти со или без антикоагулантна терапија или други лекови кои можат да предизвикаат крварење). Затоа овие пациенти може да се лекуваат со Ofev само ако очекуваната корист од терапијата го надминува потенцијалниот ризик.

Артериски тромбоемболиски настани

Пациенти со неодамнешна историја на миокардијален инфаркт или мозочен удар биле исклучени од клиничките испитувања. Во клиничките испитувања артериски тромбоемболиски настани биле ретко пријавувани: (за лекот Ofev 2.5% во однос на плацебо 0.7% во студијата INPULSIS; за лекот Ofev 0.9% во однос на плацебо 0.9% во студијата INBUILD; за лекот Ofev 0.7% во однос на плацебо 0.7% во студијата SENSICIS. Во INPULSIS испитувањата, поголем процент на пациенти доживеале инфаркт на миокард во групата лечена со Ofev (1.6%) споредено со групата која примала плацебо (0.5%), додека несаканите дејства рефлектирани од исхемична болест на срцето, биле балансирани помеѓу Ofev и плацебо групите. Во INBUILD испитувањето, инфаркт на миокард, бил забележан со ниска фреквенција: за лекот Ofev 0.9% во однос на плацебо 0.9%. Во SENSICIS испитувањето, инфаркт на миокард бил забележан со ниска фреквенција во групата која примала плацебо (0.7%) и не бил забележан во групата која била лечена со Ofev. Потребно е посебно внимание при лечење на пациенти со повисок кардиоваскуларен

ризик, вклучително познато коронарно артериско заболување. Привремено прекинување на терапијата треба да се земе во предвид кај пациенти кои развиваат знаци или симптоми на акутна исхемија на миокардот.

Анеуризми и дисекција на артериите

Примената на инхибитори по VEGF - пат кај пациенти со или без хипертензија може да доведе до создавање на анеуризми и/или дисекција на артерии. Пред почетокот на употребата на лекот Ofev потребно е внимателно да се разгледа овој ризик кај пациентите со ризик фактори како што се хипертензија или анеуризми во анамнеза.

Венска тромбоемболија

Во клиничките испитувања не е забележан зголемен ризик од венска тромбоемболија кај пациентите лечени со нинтеданиб. Заради механизмот на дејство на нинтеданиб, пациентите може да имаат зголемен ризик за појава на тромбоемболиски настани.

Гастроинтестинални перфорации и исхемиски колитис

Во клиничките испитувања зачестеноста на пациенти со перфорации била до 0.3% во двете третирани групи: поради механизмот на дејство на нинтеданиб, пациентите може да имаат зголемен ризик од гастроинтестинални перфорации. Случаи на гастроинтестинални перфорации и случаи на исхемиски колитис, од кои некои биле фатални, биле пријавени во периодот по ставање на лекот во промет. Посебно внимание е потребно при лечење на пациенти кои порано имале абдоминална хируршка интервенција, предходна историја на пептички улцерации, дивертикуларна болест или конкомитентна употреба на кортикостероиди или НСАИЛ. Терапијата со лекот Ofev смее да се започне најмалку 4 седмици после абдоминалната хируршка интервенција. Терапијата со лекот Ofev треба трајно да се прекине кај пациенти кај кои дојде до појава на гастроинтестинални перфорации или исхемиски колитис. Исклучително, Ofev може повторно да се примени после потполно повлекување на исхемискиот колитис и внимателна проценка на состојбата на пациентот и другите фактори на ризик.

Протеинурија од нефротски ранг

Многу мал број на случаи на протеинурија од нефротски ранг со или без оштетување на функцијата на бубрезите, е пријавено по ставање на лекот во промет. Хистолошките наоди кај поединачни случаи биле конзистентни со гломеруларната микроангиопатија со или без ренален тромб. Повлекување на симптомите е забележано после прекинување на терапијата со лекот Ofev, со резидуална протеинурија во некои случаи.

Би требало да се размисли за прекинување на терапијата кај пациентите кои развиваат знаци и симптоми на нефротски синдром.

Хипертензија

Употребата на лекот Ofev може да доведе до зголемување на крвниот притисок. Крвниот притисок треба да се мери периодично и ако е клинички индицирано.

Пулмонална хипертензија

Податоците за примена на лекот Ofev кај пациенти со пулмонална хипертензија се ограничени. Пациентите со значајна пулмонална хипертензија (срцев индекс $\leq 2 \text{ L/min/m}^2$ или парентерален епопростенол/трепростинил или значајна инсуфициенција на десното срце) биле исклучени од INBUILD и SENSICIS испитувањата.

Лекот Ofev не смее да се применува кај пациенти со тешка пулмонална хипертензија. Се препорачува внимателно следење на пациентите со блага до умерена пулмонална хипертензија.

Компликации при зараснување на рани

Не е забележана зголемена зачестеност на успорено зараснување на рани во клиничките испитувања. Базирано на механизмот на дејство, нинтеданиб може да го успори зараснувањето на рани. Не се спроведени целни испитувања за истражување на ефектот на нинтеданиб на зараснувањето на рани.



Затоа терапијата со лекот Ofev смее да се започне само — или во случај на периперативен прекин - да се продолжи, на база на клиничката проценка на соодветното зараснување на рани.

Истовремена употреба со пирфенидон

Во целните фармакокинетички испитувања, истовремената употреба на нинтеданиб со пирфенидон е испитувана кај пациенти со IPF. На основа на овие резултати, нема докази за постоење на релевантни фармакокинетички лек-лек интеракции помеѓу нинтеданиб и пирфенидон кога се примаат во комбинација (види дел - 5.2). Поради сличните безбедносни профили на овие два лека, може да се очекува појава на дополнителни несакани дејства, вклучително гастроинтестинални и несакани дејства на црниот дроб. Односот корист-ризик кај истовремена употреба со пирфенидон не бил утврден.

Ефект на QT интервалот

Во програмата на клиничкото испитување не е докажано дека нинтеданиб го продолжува QT интервалот. Со оглед на тоа дека е познато дека некои други инхибитори на тирозин киназа влијаат на QT интервалот, нинтеданиб треба внимателно да се употребува кај пациенти кај кои може да дојде до продолжување на QT интервалот (види дел 5.1).

Алергиска реакција

Лекот содржи лецитин со потекло од соја, познато е дека продуктите од соја предизвикуваат алергиски реакции вклучително тешка анафилакса кај лица пречувствителни (алергични) на соја. Пациентите со позната пречувствителност на протеини на кикирики имаат зголемен ризик од тешки реакции на соини препарати.

4.5. Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

P-гликопротеин (P-gp)

Нинтеданиб е субстрат на P-gp (види дел 5.2). Истовремена употреба со потентниот P-gp инхибитор, кетоконазол, ја зголемила изложеноста на нинтеданиб 1,61 пати базирано на вредностите на PK и 1,83 пати базирано на вредностите на C_{max} во целните испитувања за интеракции со други лекови. Во испитувањата за интеракции со потентниот P-gp индуктор, рифампицин, изложеноста на нинтеданиб се намалила на 50,3% базирано на вредностите на PK и на 60,3% базирано на вредностите на C_{max} после истовремена употреба со рифампицин, споредено со употреба на нинтеданиб како монотерапија. Истовремена употреба на лекот Ofev, со потентни P-gp инхибитори (на пр. кетоконазол, еритромицин или циклоспорин) може да ја зголеми изложеноста на нинтеданиб. Во такви случаи, пациентите треба внимателно да се следат во однос на толерантноста на нинтеданиб. При лекување на несаканите дејства може да има потреба од привремено прекинување, намалување на дозата или трајно прекинување на терапијата со лекот Ofev (види дел 4.2).

Потентните P-gp индуктори (на пр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин и кантарион) може да ја намалат изложеноста на нинтеданиб. Може да има потреба од избор на друг лек за истовремена употреба, кој нема или има минимален P-gp потенцијал на индукција.

Цитохром (CYP) ензими

Само мал дел од биотрансформацијата на нинтеданиб се одвива CYP ензимски пат. Нинтеданиб и неговите метаболити, BIBF 1202 со слободна киселинска група и неговиот глукуронид, BIBF 1202 глукуронид, не ги инхибирале или индуцирале CYP ензимите во предклиничките испитувања (види дел 5.2). Затоа веројатноста за интеракцијата на лекови со нинтеданиб, на основа на CYP метаболизам се смета за мала.

Истовремена употреба со други лекови

Истовремената употреба на лекот нинтеданиб со орални хормонални контрацептиви во значителна мерка не ја променила фармакокинетиката на оралните хормонални контрацептиви (види дел 5.2).

Истовремена примена на нинтеданиб со босентан не ја променила фармакокинетиката на нинтеданиб (види дел 5.2).

4.6. Плодност, бременост и доење

Жени во репродуктивниот период / контрацепција

Нинтеданиб може да доведе до оштетување на фетусот кај луѓето (види дел 5.3). Жените во репродуктивниот период треба да се советуваат да внимаваат да не забременат додека се лечат со лекот Ofev и да користат високо ефикасни методи на контрацепција на почетокот, за време на и најмалку 3 месеци по последната доза од лекот Ofev.

Нинтеданиб не влијае значително на изложеноста на етинилестрадиол и левоноргестрел во плазмата (види дел 5.2). Ефикасноста на оралните хормонални контрацептиви може да се намали со повраќање и/или дијареа или со други состојби кај кои можеби е намалена ресорпцијата. Жените кои земаат орални хормонални контрацептиви и кај кои ќе се појават овие состојби, треба да се советуваат за примена на други високо ефикасни методи на контрацепција.

Бременост

Нема информации за употреба на лекот Ofev кај бремени жени, но предклиничките испитувања на животни покажале репродуктивна токсичност на оваа активна супстанција (види дел 5.3). Бидејќи нинтеданиб може да доведе до оштетување на фетусот кај луѓето, не смее да се употребува за време на бременост (види дел 4.3), а тестовите за бременост мора да се направат пред почетокот на терапијата со лекот Ofev и за време на третманот соодветно.

Пациентките треба да се советуваат дека треба да го информираат својот лекар или фармацевт ако забременат за време на терапијата со лекот Ofev.

Ако пациентка забремени за време на терапијата со лекот Ofev, терапијата мора да се прекине и пациентката треба да биде запознаена со потенцијалната опасност за фетусот.

Доење

Нема информации за излучување на нинтеданиб и неговите метаболити во мајчиното млеко.

Предклиничките испитувања покажале дека мала количина на нинтеданиб и неговите метаболити ($\leq 0,5\%$ употребена доза) се излучуваат во млекото кај стаорци во период на лактација. Ризикот за новороденчето/доенчето не може да се исклучи. Доењето треба да се прекине за време на терапијата со лекот Ofev.

Плодност

На основа на предклиничките истражувања, не постојат докази за намалување на плодноста кај мажи (види дел 5.3). Испитувањата на субхронична и хронична токсичност, не дале докази за намалена плодност кај женки стаорци на ниво на системска изложеност споредено со максимална препорачана доза за луѓе (анг. *maximum recommended human dose*, MRHD) од 150 mg, два пати на ден (види дел - 5.3).

4.7. Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Лекот Ofev има мало влијание врз способноста за возење и ракување со машини. Пациентите треба да се посветуваат да бидат внимателни додека возат или ракуваат со машини за време на терапијата со лекот Ofev.

4.8. Несакани дејства

Збирен безбедносен профил



Во клиничките испитувања и во тек на периодот по ставање на лекот во промет, најчесто пријавувани несакани дејства поврзани со употребата на нинтеданиб вклучувале дијареа, гадење и повраќање, абдоминална болка, намален апетит, намалена телесна маса и зголемување на вредностите на хепатални ензими.

За начинот на лекување на одредени несакани дејства види дел 4.4.

Табеларен приказ на несаканите дејства

Табела 1 претставува збиен приказ на несаканите дејства од лекот (ADR) според MedDRA класификацијата по системи на органи и категории на зачестеност, користејќи ја следната конвенција: многу често ($\geq 1/10$), често ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), помалку често ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), ретко ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$), многу ретко ($< 1/10\,000$), непознато (не може да се процени на основа на достапните податоци).

Табела 1: Збиен приказ на несаканите дејства по категорија на зачестеност

Класа на систем на органи препорачан термин	Зачестеност		
	Идиопатска пулмонална фиброза	Други хронични фиброзирачки ILD со прогресивен фенотип	Интерстицијално белодробно заболување поврзано со системска склероза
Нарушувања на крвниот и лимфниот систем			
Тромбоцитопенија	Помалку често	Помалку често	Помалку често
Нарушувања на метаболизмот и исхраната			
Намалена телесна маса	Често	Често	Често
Намален апетит	Често	Многу често	Често
Дехидратација	Помалку често	Помалку често	Непознато
Кардиолошки нарушувања			
Инфаркт на миокард	Помалку често	Помалку често	Непознато
Васкуларни нарушувања			
Крварење (види дел 4.4)	Често	Често	Често
Хипертензија	Помалку често	Често	Често
Анеуризми и дисекција на артериите	Непознато	Непознато	Непознато
Гастроинтестинални нарушувања			
Дијареа	Многу често	Многу често	Многу често
Гадење	Многу често	Многу често	Многу често
Абдоминална болка	Многу често	Многу често	Многу често
Повраќање	Често	Многу често	Многу често
Панкреатитис	Помалку често	Помалку често	Непознато
Колитис	Помалку често	Помалку често	Помалку често
Хепатобилијарни нарушувања			
Оштетување на хепарот предизвикано од употреба на лекови	Помалку често	Често	Помалку често
Зголемување на вредностите на хепаталните ензими	Многу често	Многу често	Многу често

Зголемување на вредностите на аланин аминотрансфераза (ALT)	Често	Многу често	Често
Зголемување на вредностите на аспартат аминотрансфераза (AST)	Често	Често	Често
Зголемување на вредностите на гама глутамил трансфераза (GGT)	Често	Често	Често
Хипербилирибинемија	Помалку често	Помалку често	Непознато
Зголемување на вредностите на алкална фосфатаза во крвта (ALKP)	Помалку често	Често	Често
Нарушувања на кожата и поткожното ткиво			
Исип	Често	Често	Помалку често
Пруритис	Помалку често	Помалку често	Помалку често
Алопесија	Помалку често	Помалку често	Непознато
Ренални и уринарни нарушувања			
Бубрежна инсуфициенција (види дел 4.4)	Непознато	Непознато	Помалку често
Протеинурија	Помалку често	Помалку често	Непознато
Нарушувања на нервниот систем			
Главоболка	Често	Често	Често

Опис на одредени несакани дејства

Дијареа

Во клиничките испитувања (види дел 5.1), дијареата била најчесто пријавувано гастроинтестинално несакано дејство. Кај поголемиот дел од пациентите, несаканото дејство било со благ до умерен интензитет. Повеќе од две третини од пациентите кои имале дијареа, ја пријавиле првата појава на дијареа уште во тек на првите три месеци од лечењето.

Поголемиот дел од пациентите биле згрижени со употреба на лекови против дијареа, намалување на дозата или привремено прекинување на терапијата (види дел 4.4). Прегледот на дијареа како пријавено несакано дејство во клиничките испитувања е прикажано во Табела 2:

Табела 2: Дијареа во клиничките испитувања во тек на 52 седмици

	IMPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Плацебо	Ofev	Placebo	Ofev	Плацебо	Ofev
Дијареа	18.4%	62.4%	23.9%	66.9%	31.6%	75.7%
Тешка дијареа	0.5%	3.3%	0.9%	2.4%	1.0%	4.2%
Дијареа која довела до намалување на дозата на лекот Ofev	0%	10.7%	0.9%	16.0%	1.0%	22.2%
Дијареа која довела до прекинување на примената на лекот Ofev	0.2%	4.4%	0.3%	5.7%	0.3%	6.9%

Зголемување на вредностите на хепатални ензими



Во INPULSIS испитувањата, зголемување на вредностите на хепатални ензими (види дел 4.4) биле пријавени кај 13,6% од пациентите лечени со Ofev во однос на 2,6% од пациентите лечени плацебо. Во INBUILD испитувањата, зголемување на вредностите на хепаталните ензими биле пријавени кај 22,6% од пациентите лечени со Ofev во однос на 5,7% од пациентите лечени плацебо. Во SENSICIS испитувањата, зголемување на вредностите на хепаталните ензими биле пријавени кај 13,2% во однос на 3,1% од пациентите лечени плацебо. Зголемување на вредностите на хепатални ензими биле реверзибилни и не биле поврзани со клинички манифестното хепатално заболување.

За дополнителни информации во врска со посебни популации, препорачани мерки и прилагодување на дозирањето во случај на дијареа и зголемени вредности на хепатални ензими, види исто така дел 4.4, и 4.2. соодветно.

Крварење

Зачестеноста на пациенти кои имале крварење во клиничките испитувања, била нешто поголема кај пациентите лечени со лекот Ofev или слична помеѓу терапевтските групи (за лекот Ofev 10,3% во однос на плацебо 7,8% во студијата INPULSIS; за лекот Ofev 11,1% во однос на плацебо 12,7% во студијата INBUILD; за лекот Ofev 11,1% во однос на плацебо 8,3% во студијата SENSICIS). Епистакса кој не била сериозна, била најчесто пријавеното крварење. Сериозни крварења се појавиле со ниска фреквенција во двете терапевтски групи (Ofev 1,3% наспроти плацебо 1,4% за INPULSIS; Ofev 0,9% наспроти плацебо 1,5% за INBUILD; Ofev 1,4% наспроти плацебо 0,7% за SENSICIS).

Крварењата како несакано дејство после ставање на лекот во промет, вклучуваат но не се ограничени на дигестивниот, респираторниот и централниот нервен систем, при што најчесто зафатен бил дигестивниот систем (види дел 4.4).

Протеинурија

Во клиничките испитувања, зачестеноста на пациентите кои имале протеинурија била ниска и споредлива помеѓу терапевтски групи (Ofev 0,8% наспроти плацебо 0,5% за INPULSIS; Ofev 1,5% наспроти плацебо 1,8% за INBUILD; Ofev 1,0% наспроти плацебо 0,0% за SENSICIS). Нефротски синдром не бил пријавен во клиничките испитувања. Многу мал број на случаи на протеинурија од нефротски ранг со или без оштетување на функцијата на бубрезите, е пријавено после ставање на лекот во промет. Хистолошките наоди во поединачни случаи биле конзистентни со гломеруларната микроангиопатија со или без ренален тромб. Повлекување на симптомите е забележано после прекинување на терапијата со лекот Ofev, со резидуална протеинурија во некои случаи.

Би требало да се размисли за прекинување на терапијата кај пациентите кои развиваат знаци и симптоми на нефротски синдром (види дел 4.4).

Пријавување на несакани дејства

Пријавување на секое сомневање за несакано дејство после добивање на одобрение за ставање на готов лек во промет, е важно. Со тоа се овозможува континуирано следење на односот корист и ризик на лекот.

Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>.

4.9. Предозирање

Нема специфичен антидот или терапија за предозирање со Ofev. Кај двајца пациенти во онколошката програма, дошло до предозирање од максимум 600 mg два пати на ден во траење до осум дена. Забележаните несакани дејства биле во согласност со познатиот безбедносен профил на нинтеданиб, т.е. зголемени вредности на хепатални ензими и гастроинтестинални симптоми. И двајцата пациенти се опоравиле од овие несакани дејства. Во INPULSIS испитувањата, еден пациент бил случајно изложен на доза од 600 mg на ден во време траење од вкупно 21 ден. Неспериозно несакано дејство (назофарингитис) се појавило и се повлекло во тек на периодот на неправилно дозирање, без појава на

други пријавени несакани дејства. Во случај на предозирање, терапијата треба привремено да се прекине и според потребите, да се започне со општи супоративни мерки.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1. Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: Антинеопластични агенси, инхибитори на протеин киназа
АТС код: L01EX09

Механизам на дејство

Нинтеданиб е мала молекула на тирозин киназа инхибитор, вклучително алфа и бета рецептори за тромбоцитниот фактор на раст (анг. *platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR), рецептор на фибробластинскиот фактор на раст (анг. *fibroblast growth factor receptor*, FGFR) 1-3 и VEGFR 1-3. Дополнително, нинтеданиб ги инхибира Lck (lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase), Lyn (tyrosine-protein kinase lyn), Src (proto-oncogene tyrosine-protein kinase src) и CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor) киназите. Нинтеданиб компетитивно се врзува на местото на врзување за аденозид трифосфат (ATP) на овие кинази и го блокира интерцелуларниот пренос на сигнални каскади, за кои е докажано дека се вклучени во патогенезата на ремоделирање на фиброзното ткиво во интерстицијалното белодробно заболување.

Фармакодинамски ефекти

Во *in vitro* испитувањата за нинтеданиб, корестејќи хумани клетки докажано е дека се инхибираат процесите за кои се смета дека се вклучени во започнување на фибротичната патогенеза, ослободување на профибротички медијатори од моноцитите во периферната крв и поларизација на макрофаги во изменето активирани макрофаги. За нинтеданиб е докажано дека ги инхибира основните процеси на фиброза на органите, пролиферација и миграција на фибробластите и нивна трансформација во фенотип на активни миофибробласти и лачење на екстрацелуларен матрикс.

Во испитувањата на животните во повеќе модели за IPF, SSc/SSc-ILD, ILD кај реуматоиден артритис (RA) и фиброза на други органи, нинтеданиб покажал антиинфламаторно и антифиброзно дејство во белите дробови, кожата, срцето, бубрезите и црниот дроб. Нинтеданиб исто така покажал васкуларна активност. Ја намалил апоптозата на дермалните микроваскуларни ендотелни клетки и го ослабил ремоделирањето на крвните садови на белите дробови така што ја намалил пролиферацијата на васкуларните мазни мускулни клетки, дебелината на сидовите на крвните садови на белите дробови и процентот на запушени крвни садови на белите дробови.

Клиничка ефикасност и безбедност

Идиопатска пулмонална фиброза (IPF)

Клиничка ефикасност на нинтеданиб била испитувана кај пациенти со IPF во две рандомизирани, двојно слепи, плацебо контролирани испитувања фаза III со идентичен дизајн (INPULSIS-1 (1199.32) и INPULSIS-2 (1199.34)). Од испитувањата биле исклучени пациентите со почетна вредност на форсиран витален капацитет (анг. *Forced Vital Capacity*, FVC) < 50% од предвидените нормални вредности или почетна вредност на дифузниот капацитет на јаглероден моноксид (DLCO, коригиран за хемоглобин) < 30% од предвидените нормални вредности. Пациентите биле рандомизирани во однос 3:2 за терапија со лекот Ofev во доза од 150 mg или плацебо, два пати на ден во траење од 52 седмици.

Примарниот параметар на следење бил годишната стапка на намалување на форсираниот витален капацитет (FVC). Главните секундарни параметри на следење биле промената на вкупниот резултат од почетните вредности во прашалникот *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) по 52 седмици и времето до првата акутна егзацербација на IPF.

Годишна стапка на намалување на FVC



Годишната стапка на намалување на FVC (во mL) била значително намалена кај пациентите кои примале нинтеданиб споредено со пациентите кои примале плацебо. Ефектот од третманот бил конзистентен во двете испитувања. За резултатите од индивидуалните и збирните испитувања видете во Табела 3

Табела 3: Годишна стапка на намалување на FVC (ml) во испитувањата INPULSIS -1, INPULSIS -2 и обединети податоци - лечена популација

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 и INPULSIS-2 обединети	
	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден
Број на анализирани пациенти	204	309	219	329	423	638
Стапка ¹ (SE) на намалување во тек на 52-седмици	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Споредување со плацебо						
Разлика ¹		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
р-вредност		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

¹Проценета на основа на случаен коефициент на модел регресија

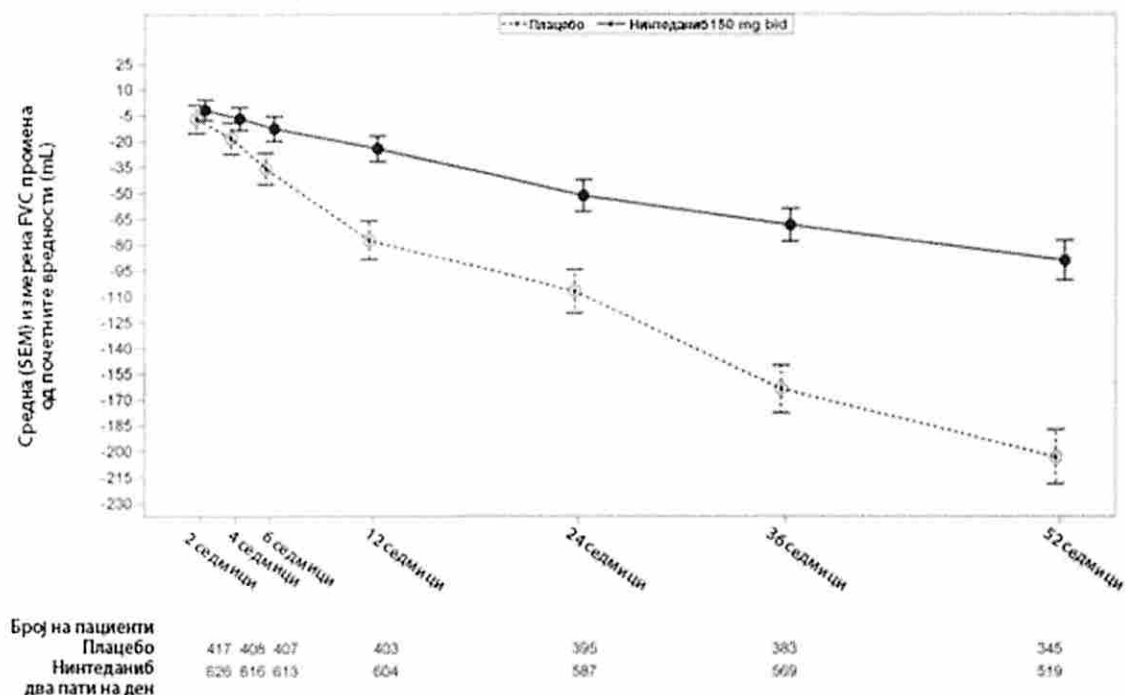
CI: интервал на доверливост (анг. *confidence interval*)

Во анализите за сензитивност кои даваат претпоставки дека кај пациентите за кои недостасуваат податоци, во 52 седмица, FVC намалувањето по последните измерени вредности, ќе биде исто кај сите плацебо пациенти, прилагодената разлика во годишната стапка на намалување помеѓу нинтеданиб и плацебо изнесувала 113,9 mL/годишно (95% CI 69,2, 158,5) во INPULSIS-1 и 83,3 mL/годишно (95% CI 37,6, 129,0) во INPULSIS-2.

Види Слика 1 за развојот на промените од почетните вредности во тек на времето во двете терапевтски групи на основа на обединетите анализи од испитувањата INPULSIS-1 и INPULSIS-2.

Слика 1: Средна вредност (SEM) измерена FVC промена од почетните вредности (mL) во тек на времето, збирни испитувања INPULSIS-1 и INPULSIS-2





bid = два пати на ден

SEM = стандардна грешка на средни вредности (анг. *standard error of the mean*)

Анализа на вредностите на FVC кај пациенти кои одговорице на терапијата

Во двете INPULSIS испитувања, процентот на пациенти со терапевтски одговор изразен преку FVC, дефинирани како пациенти со апсолутно намалување на вредностите на FVC изразен во % предвидување не повеќе од 5% (праг кој укажува на зголемен ризик на смртност кај IPF), бил значително поголем во нинтеданиб групата споредено со плацебо групата. Слични резултати биле забележани во анализите во кои е применет конзервативен праг од 10%. Види Табела 4 за резултатите од индивидуалните и збирните обединетите испитувања.

Табела 4: Удел на пациенти со терапевтски одговор изразен преку FVC после 52 седмици, во испитувањата INPULSIS-1, INPULSIS-2 и нивните обединети податоци - лечена популација

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 и INPULSIS-2 обединети	
	Плацибо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден	Плацибо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден	Плацибо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден
Број на анализирани пациенти	204	309	219	329	423	638
5%-ен праг						
Број (%) на FVC одговори на терапијата ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Споредување со плацебо						
Однос на веројатност		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 и INPULSIS-2 обединети	
	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден
р-вредност ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10%- ен праг						
Број (%) на FVC одговори на терапијата ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Споредување со плацебо						
Однос на веројатност		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
р-вредност ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Пациенти со одговор на терапијата се оние чие апсолутно намалување не е поголемо од 5% или поголемо од 10% во FVC% предвидување, зависно од прагот и со FVC евалуација во 52 седмица

²Базирано на логистичката регресија

Време до прогресија ($\geq$ - 10% апсолутното намалување на FVC % предвидување или смрт)

Во двете INPULSIS испитувања, ризикот од прогресија бил статистички значително намален кај пациентите лечени со нинтеданиб споредено со плацебо. Во обединетите анализи, *hazard ratio* (HR) изнесувал 0,60 укажувајќи на 40%-тно намалување на ризикот од прогресија кај пациентите лечени со нинтеданиб споредено со плацебо.

Табела 5: Зачестеност на пациенти со $\geq$ 10% апсолутно намалување на FVC % предвидување или смртен исход во тек на 52 седмици и време до прогресија во испитувањата INPULSIS-1, INPULSIS-2 нивните обединети податоци - лечена популација

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 и INPULSIS-2 обединети	
	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден
Број под ризик	204	309	219	329	423	638
Пациенти со настани, N(%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Споредување со плацебо ¹						
р-вредност ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
<i>Hazard ratio</i> (HR) ³		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

¹Базирано на податоците соберени во период до 372 дена (52 седмици + 7-те последни дена).

²Базирано на *Log-rank* тестот.

³Базирано на *Cox*-овиот модел на регресија.

Промена од почетните вредности во SGRQ вкупниот резултат во 52 седмица

Во обединетите анализи на INPULSIS испитувањата, почетниот резултат на прашалникот SGRQ бил 39.51 во групата лечена со нинтеданиб и 39.58 во групата која примала плацебо. Проценетата средна вредност

на промената од почетните вредности до 52 седмица во SGRQ вкупниот резултат била помала во нинтеданиб групата (3,53) во однос на плацебо групата (4,96), со разлика помеѓу терапевтските групи од -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23; $p=0,0923$). Збирно, ефектот на нинтеданиб на квалитетот на живот поврзан со здравје, проценет со SGRQ вкупниот резултат е скромн, укажувајќи на влошување кое во однос на плацебо е помало.

Време до првата акутна IPF егзацербација

Во обединетите анализи од INPULSIS испитувањето, бројно помал ризик од првата акутна егзацербација бил забележан кај пациентите кои примале нинтеданиб споредено со плацебо. Види Табела 6 за резултатите од индивидуалните и обединетите испитувања.

Табела 6: Зачестеност на пациенти со акутни IPF егзацербации во тек на 52 - седмици и анализи на времето до првата егзацербација на основа на настаните пријавени од испитувачите во испитувањата INPULSIS-1, INPULSIS-2 и нивните обединети податоци - лечена популација

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 и INPULSIS-2 обединети	
	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден
Број под ризик	204	309	219	329	423	638
Пациенти со настани, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Споредување со плацебо ¹						
р-вредност ²		0,6728		0,0050		0,0823
Hazard ratio (HR) ³		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

¹ Базирано на податоците соберени во период до 372 дена (52 седмици + 7-те последни дена).

² Базирано на Log-rank тестот.

³ Базирано на Сох-овиот модел на регресија.

Во преспецифицираните анализи на сензитивноста, зачестеноста на пациентите со најмалку 1 проценета егзацербација која се појавила во тек на 52 седмици, била помала во нинтеданиб групата (1,9% од пациентите) отколку во плацебо групата (5,7% од пациентите). Анализата на времето до настанот на проценетите настани на егзацербации со користење на обединетите податоци дале hazard ratio (HR) од 0,32 (95% CI 0,16, 0,65; $p=0,0010$).

Анализа на преживување

Во преспецифицираните обединети анализи на податоци за преживувањето во INPULSIS испитувањето, вкупната смртност во тек на 52 седмици била помала во нинтеданиб групата (5,5%) споредено со плацебо групата (7,8%). Анализата на времето до смртта резултирала со HR од 0,70 (95% CI 0,43, 1,12; $p=0,1399$). Резултатите од сите исходи за преживување (како смртност во тек на третманот и респираторна смртност) покажале конзистентна бројна разлика во корист на нинтеданиб.

Табела 7: Смртност од сите причини во тек на 52 - седмици во испитувањата INPULSIS-1, INPULSIS-2 и нивните обединети податоци - третирана популација

	INPULSIS-1	INPULSIS-2	INPULSIS-1 и INPULSIS-2 обединети
--	------------	------------	-----------------------------------



	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден
Број под ризик	204	309	219	329	423	638
Пациенти со настани, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Споредување со плацебо ¹						
p-вредност ²		0,2880		0,2995		0,1399
Hazard ratio (HR) ³		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)

¹ Базирано на податоците соберени во период до 372 дена (52 седмици + 7-те последни дена).

² Базирано на Log-rank тестот.

³ Базирано на Сох-овиот модел на регресија.

Долготрајно лечење со Ofev кај пациенти со IPF (INPULSIS-ON)

Отворениот продолжеток на испитувањето за лекот Ofev вклучувал 734 пациенти со IPF. Пациенти кои го завршиле периодот на лекувањето од 52 седмици во испитувањето INPULSIS, примале терапија со лекот Ofev во отвореното испитување INPULSIS-ON. Медијаната на времето на изложеност за пациентите лечени со лекот Ofev во испитувањата INPULSIS и INPULSIS-ON била 44,7 месеци (распон 11,9 - 68,3). Експлораторните мерки на исходот за ефикасност ја вклучувале годишната стапка на намалување на FVC во тек на 192 седмици која изнесувала -135,1 (5,8) ml по година кај сите лечени пациенти и била во согласност со годишната стапка на намалување на FVC кај пациентите лечени со лекот Ofev во фаза III на INPULSIS испитувањето (-113,6 ml по година). Профилот на несакани дејства за Ofev во INPULSIS-ON испитувањето бил во согласност со профилот во фаза III на INPULSIS испитувањето.

Пациенти со IPF и напредно оштетување на белодробната функција (INSTAGE)

INSTAGE било мултицентрично, мултинационално, проспективно, рандомизирано, двојно слепо клиничко испитување на паралелни групи на пациенти со IPF и напредното оштетување на белодробната функција (DLCO $\leq$ 35% предвидено) во тек на 24 седмици. 136 пациенти биле лечени со лекот Ofev како монотерапија. Резултатот од примарните мерки на исходот покажал намален вкупен резултат на респираторниот прашалник, од прашалникот St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ) (анг. St George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) за 0,77 единици во 12. седмици, на основа на прилагоденте средни вредности на промените од почетните вредности. Post hoc анализата покажала дека намалувањето на FVC кај овие пациенти одговарало на намалувањето на FVC кај пациентите со помалку напредното заболување, лечени со лекот Ofev во INPULSIS испитувањето, фаза III.

Профилот на безбедност и подносливост на Ofev кај пациентите со IPF и со напредно оштетување на белодробната функција одговарал на тој забележан во INPULSIS испитувањето, фаза III.

Дополнителни податоци од фаза IV на INJOURNEY испитувањето со лекот Ofev во доза од 150mg два пати на ден и дополнување со пирфенидон

Истовремена терапија со нинтеданиб и пирфенидон била испитувана во експлоративно, отворено, рандомизирано испитување на нинтеданиб во доза од 150mg два пати на ден со дополнување со пирфенидон (титриран до 801mg три пати на ден) споредено со само нинтеданиб во доза од 150mg два пати на ден кај 105 рандомизирани пациенти во тек на 12 седмици. Примарен параметар на следење бил процентот на пациенти со гастроинтестинални несакани дејства од почетните вредности до 12 седмица. Гастроинтестинални несакани дејства биле чести и во согласност со воспоставениот безбедносен профил за секоја компонента. Пролив, гадење и повраќање биле најчестите несакани дејства пријавени кај пациенти лечени со пирфенидон како додаток на нинтеданиб во однос на нинтеданиб применет самостојно.

Средните вредности (SE) на апсолутна промена во однос на почетните вредности во FVC во 12 седмица биле -13,3 (17,4) mL кај пациентите лечени со нинтеданиб со додаток пирфенидон (n=48) споредено со

-40,9 (31,4) mL кај пациентите лечени само со нинтеданиб (n=44).

Други хронични фиброзирачки интерстицијални белодробни заболувања (ILD) со прогресивен фенотип

Клиничката ефикасност на лекот Ofev била испитувана кај пациенти со други хронични фиброзирачки ILD со прогресивен фенотип во двојно слепо, рандомизирано, плацебо контролирано испитување фаза III (INBUILD). Пациентите со IPF биле исклучени. Пациентите со клиничка дијагноза на хронични фиброзирачки ILD биле селектирани ако имале значајна фиброза (повеќе од 10% знаци на фиброза) на снимка на компјутерска томографија со висока резолуција (анг. *high resolution computed tomography*, HRCT) и клинички знаци на прогресија (дефинирани како намалување FVC $\geq 10\%$, намалување FVC $\geq 5\%$ и $<10\%$ со влошување на симптомите или снимките, или влошување на симптомите и влошување на снимките во тек на 24 месеци пред селекцијата). Пациентите морале да имаат FVC поголем или еднаков на 45% од предвидените вредности и DLCO 30% до помалку од 80% од предвидените вредности. Пациентите морале да имаат прогресија на состојбата и покрај терапијата која се сметала за соодветна во клиничката пракса за наведениот ILD на пациентот.

Вкупно биле рандомизирани 663 пациенти во однос 1:1 за терапија со лекот Ofev 150 mg два пати на ден или соодветно плацебо во тек на најмалку 52 седмици. Медијаната на изложеност на лекот Ofev во тек на целото испитување била 17.4 месеци, а средната вредност на изложеност на лекот Ofev во тек на целото испитување била 15.6 месеци. Рандомизацијата била стартификувана на основа на фиброзен примерок на HRCT според оценката за исчитување на наоди. Рандомизирани се 412 пациенти кои на HRCT имале фиброзен примерок сличен на обично интерстицијално воспаление на белите дробови (анг. *usual interstitial pneumonia*, UIP) и 251 пациент со други фиброзни примероци на HRCT. За анализите на ова испитување дефинирани се 2 ко-примарни популации: сите пациенти (вкупна популација) и пациенти со фиброзен примерок сличен на UIP на HRCT. Пациентите со други фиброзни примероци на HRCT ја претставувале 'комплементарната' популација.

Примарниот параметар на следење бил годишната стапка на намалување на форсираниот витален капацитет (FVC) (во mL) во тек на 52 седмици. Главните секундарни параметри на ефикасност биле апсолутната промена од почетните вредности на Киговиот краток прашалник за интерстицијални белодробни заболувања (анг. *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*, K-BILD) во 52-та седмица, времето до првата акутна егзацербација ILD или смрт во тек на 52 седмици, како и времето до смртта во тек на 52 седмици.

Пациентите имале средна вредност (стандардна девијација [SD, Min-Max]) старост од 65.8 (9.8, 27-87) години и средна вредност FVC изразен како процент на предвидена нормална вредност од 69.0% (15.6, 42-137). Основните клинички дијагнози ILD во групите вклучени во испитувањето биле хиперсензитивен пнеумонитис (26.1%), автономна ILD (25.6%), идиопатско неспецифично интерстицијално воспаление на белите дробови (18.9%), неклассифицирано идиопатско интерстицијално воспаление на белите дробови (17.2%), и други ILD (12.2%).

INBUILD испитувањето не е проектирано нити започнато за да се докаже користа на нинтеданиб во специфични дијагностички подгрупи. Докажани се конзистентни ефекти во подгрупите на основа на ILD дијагнозата. Искуството со нинтеданиб во многу ретко прогресивно фиброзирачко ILD е лимитирано.

Годишна стапка на намалување на FVC

Годишната стапка на намалување на FVC (во mL) во тек на 52 седмици била значајно намалена и тоа за 107.0 mL кај пациенти кои примале Ofev споредено со пациенти кои примале плацебо (Табела 8) што одговара на релативниот ефект од терапијата од 57.0%.

Табела 8: Годишна стапка на намалување на FVC (mL) во тек на 52 седмици

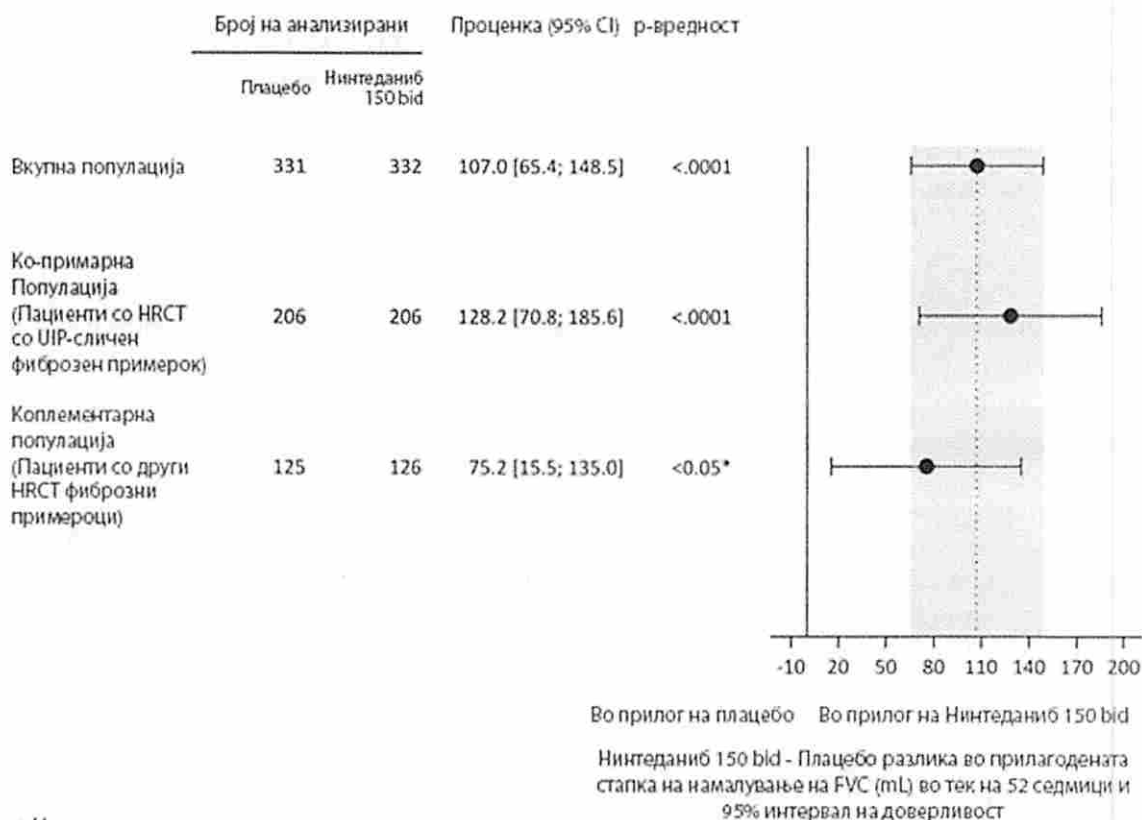


	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден
Број на анализирани пациенти	331	332
Стапка ¹ (SE) на намалување во тек на 52 седмици	-187.8 (14.8)	-80.8 (15.1)
Споредување со плацебо		
Разлика ¹		107.0
95% CI		(65.4, 148.5)
p-вредност		< 0.0001

¹на основа на регресијата на случајниот коефициент со фиксни категориjsки ефекти на терапијата, HRCT модел, фиксни континуирани ефекти на времето, почетни вредности FVC [mL] и вклучувајќи интеракции на терапијата во времето и почетните вредности во времето

Слични резултати биле забележани во ко-примарната популација на пациенти со фиброзен примерок сличен на UIP на HRCT. Ефектот од терапијата бил доследен во комплементарната популација на пациенти со други фиброзни примероци на HRCT (p-вредност на интеракција 0.2268) (Слика 2).

Слика 2 Графикон на распон на доверливост за годишна стапка на намалување FVC (mL) во тек на 52 седмици во популациите на пациенти



* Номинална p-вредност

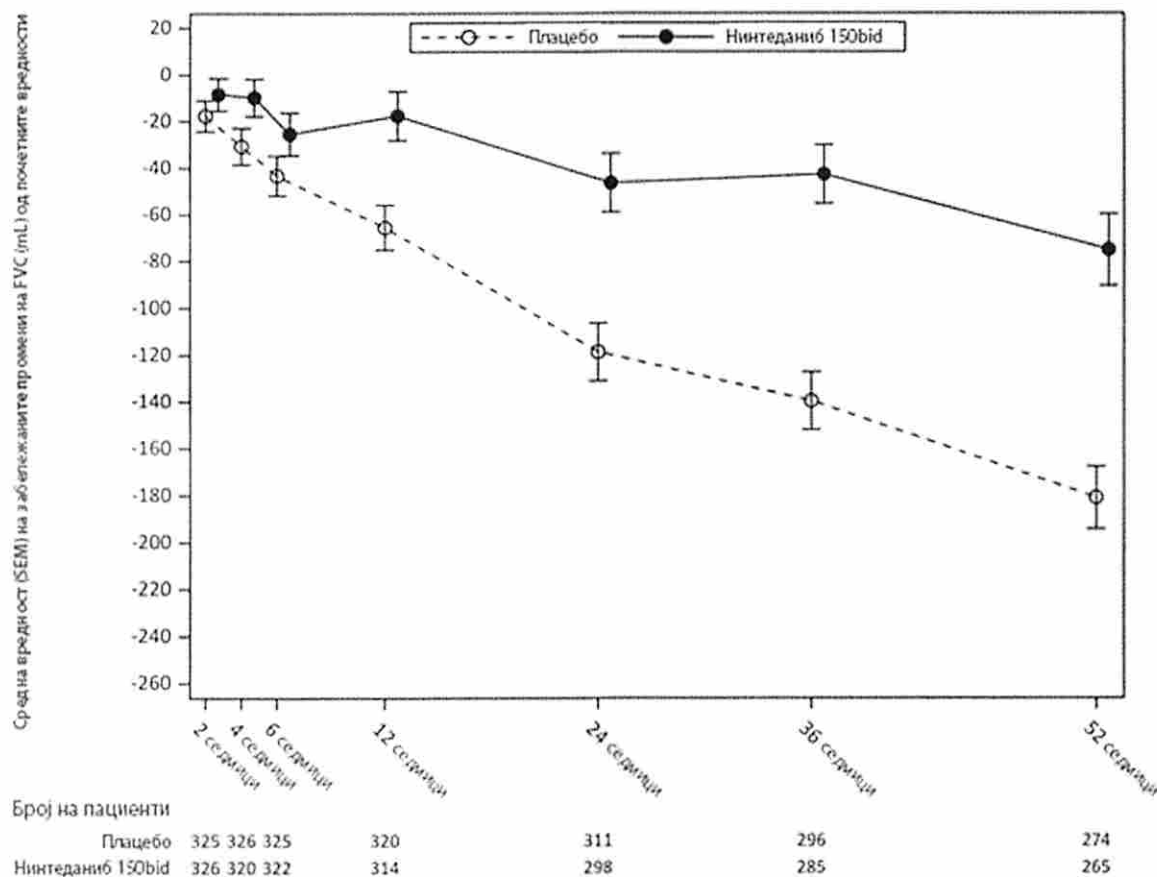
(p=0.014)

bid = два пати на ден

Резултатите од дејството на лекот Ofev на намалување на годишната стапка на опаѓање на FVC биле потврдени во сите предходно одредени анализи на чувствителност и забележани се доследни резултати во предходно одредени подгрупи на ефикасност: пол, старосна група, раса, предвидена почетна вредност на FVC изразена како процент од предвидените нормални вредности и изворна основна клиничка дијагноза на ILD во групите.

Слика 3 го покажува развојот на промените на FVC од почетните вредности во тек на времето во терапевтските групи.

Слика 3 Средна вредност (SEM) на забележани промени на FVC од почетните вредности (mL) во тек на 52 седмици



bid = два пати на ден

SEM = стандардна грешка на средни вредности (анг. *standard error of the mean*)

Покрај тоа, поволните ефекти на лекот Ofev биле забележани во прилагодената средна вредност на апсолутните промени од почетните вредности на FVC изразен како процент од предвидените нормални вредности во 52 седмица. Прилагодената средна вредност на апсолутните промени од почетните вредности на до 52 седмица за FVC изразен како процент од предвидените нормални вредности била помала во групата која примала нинтеданиб (-2.62%) отколку во групата која примала плацебо (-5.86%). Прилагодената средна вредност на разликата помеѓу терапевтските групи изнесувала 3.24 (95% CI: 2.09, 4.40, номинална $p < 0.0001$).

Анализа на пациентите со терапевтски одговор изразен преку FVC

Уделот на пациентите со терапевтски одговор изразен преку FVC, дефинирани како FVC изразен како процент од предвидените нормални вредности кој не е поголем од 5%, бил поголем во групата која примала лекот Ofev отколку во групата која примала плацебо. Слични резултати биле забележани во анализите во кои е променет прагот од 10% (Табела 9).

Табела 9: Удел на пациенти со терапевтски одговор изразен преку FVC во 52 седмици во испитувањата INBUILD

	Плацебо	Ofev 150 mg два пати на ден
Број на анализирани пациенти	331	332
5% праг		
Број (%) на пациенти со одговор во FVC ¹	104 (31.4)	158 (47.6)
Споредување со плацебо		
Однос на веројатност ²		2.01
95% CI		(1.46, 2.76)
Номинална р-вредност		< 0.0001
10% праг		
Број (%) на пациенти со одговор во FVC ¹	169 (51.1)	197 (59.3)
Споредување со плацебо		
Однос на веројатност ²		1.42
95% CI		(1.04, 1.94)
Номинална р-вредност		0.0268

¹Пациенти со терапевтски одговор се оние без релативно намалување поголемо од 5% или поголемо од 10% во FVC изразен како процент од предвидените нормални вредности, зависно од прагот и со процент на FVC во 52 седмици (пациентите за кои немало податоци во 52 седмици се сметале за пациенти без одговор).

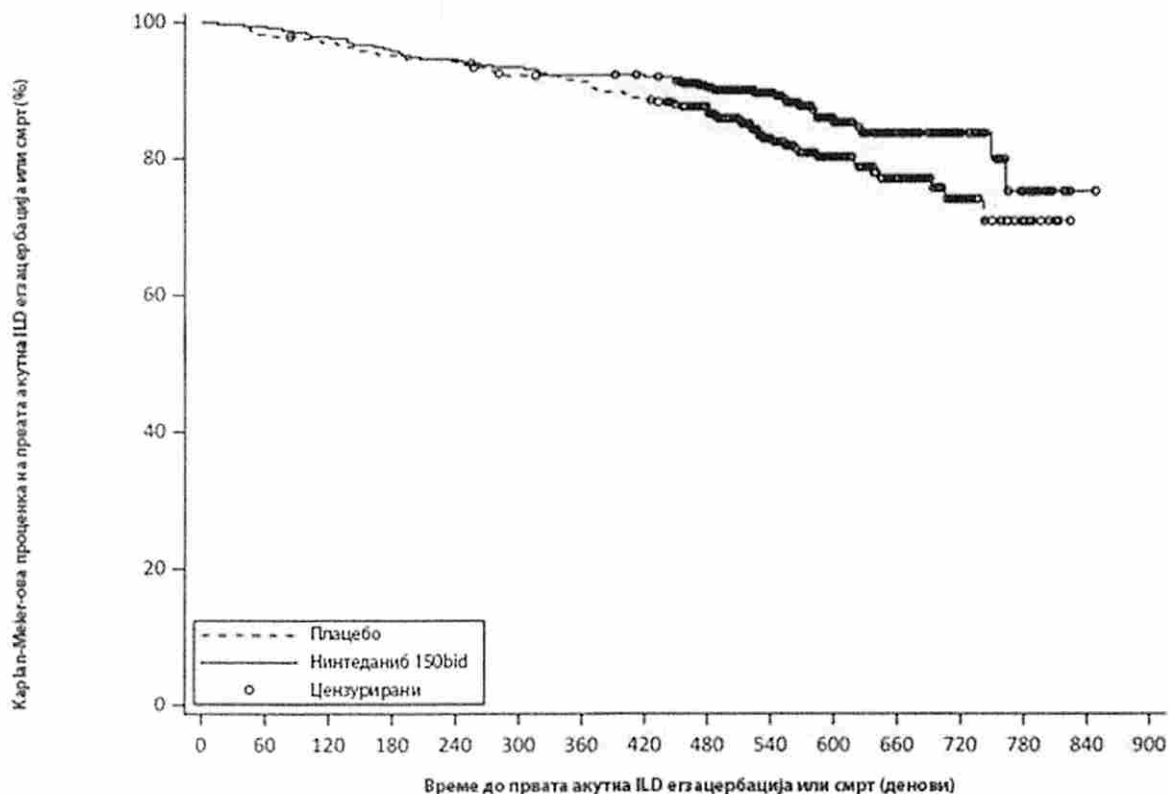
²На основа на логистичкиот регресивен модел со континуирана коваријанта на FVC изразан како процент од предвидените нормални вредности во бинарната коваријанта за примерок на HRCT

Времето до првата акутна егзацербација на ILD или смрт

Во тек на целото испитување, уделот на пациенти со најмалку еден настан на првата акутна егзацербација на ILD или смрт изнесувал 13.9% во групите кои го примале лекот Ofev и 19.6% во групите кои примале плацебо. *Hazard ratio* изнесувал 0.67 (95% CI: 0.46, 0.98; номинална $p=0.0387$), упатувајќи на 33% намалување на ризикот за првата акутна егзацербација на ILD или смрт кај пациенти кои го примале лекот Ofev споредено со плацебо (слика 4).

Слика 4 *Kaplan-Meier* - ова крива на времето до првата акутна егзацербација на ILD или смрт во тек на целото испитување





bid = два пати на ден

Анализа на преживувањата

Ризикот од смрт бил понизок во групите кои го примале лекот Ofev споредено со групите кои примале плацебо. Hazard ratio HR изнесувал 0.78 (95% CI: 0.50, 1.21; номинална $p=0.2594$), упатувајќи на 22% - тно намалување на ризикот од смрт кај пациентите кои го примале лекот Ofev споредено со плацебо.

Време до прогресија (апсолутно намалување за $\geq 10\%$ во FVC изразено како процент од предвидените нормални вредности) или смрт

Во испитувањето INBUILD, ризикот од прогресија (апсолутно намалување за $\geq 10\%$ во FVC изразен како процент од предвидените нормални вредности) или смрт бил намален кај пациенти лечени со лекот Ofev. Уделот на пациентите со настани бил 40.4% во групата која примала Ofev и 54.7% групата која примала плацебо. Односот на ризик изнесувал 0.66 (95% CI: 0.53, 0.83; $p=0.0003$), упатувајќи на 34% -но намалување на ризикот од прогресија (апсолутно намалување за $\geq 10\%$ во FVC изразен како процент од предвидените нормални вредности) или смрт кај пациентите кои го примале лекот Ofev споредено со плацебо.

Квалитет на живот

Прилагодената средна вредност на промените од почетните вредности во вкупниот резултат на прашалникот K-BILD во 52 седмици била -0.79 единици во групата која примала плацебо и 0.55 во групата кој го примала лекот Ofev. Разликата помеѓу терапевтските групи била 1.34 (95% CI: -0.31, 2.98; номинална $p=0.1115$).

Прилагодената средна вредност на апсолутните промени од почетните вредности на резултатите во домен на симптомите на диспнеа на прашалникот за живот со белодробна фиброза (анг. *Living with Pulmonary Fibrosis* (L-PF) во 52 седмици била 4.28 во групата која го примала лекот Ofev споредено со



7.81 во групата која примала плацебо. Прилагодената средна вредност на разликата помеѓу групите во корист на лекот Ofev била -3.53 (95% CI: -6.14, -0.92; номинална $p=0.0081$). Прилагодената средна вредност на апсолутните промени од почетните вредности на резултатите во домен на симптомите на кашлица на L-PF прашалникот во 52 седмица била -1.84 во групата која примала Ofev споредено со 4.25 во групата која примала плацебо. Прилагодената средна вредност на разликата помеѓу групите во корист на лекот Ofev била -6.09 (95% CI: -9.65, -2.53; номинална $p=0.0008$).

Интерстицијално белодробно заболување поврзано со системска склероза (SSc-ILD)

Клиничката ефикасност на лекот Ofev била испитувана кај пациенти со SSc-ILD во двојно-слепо, рандомизирано, плацебо контролирано испитување, фаза III (SENSCIS). На пациентите им било дијагностицирано SSc-ILD на основа на класификационите критериуми за SSc од Американското реуматолошко друштво / Европската лига за реуматизам (анг. *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism*) од 2013 година и снимање на градниот кош со компјутерска томографија со висока резолуција (анг. *high resolution computed tomography* HRCT), спроведено во тек на предходните 12 месеци. Вкупно биле рандомизирани 580 пациенти во однос 1:1 односно во групата која го примала лекот Ofev 150 mg два пати на ден или групата која примала соодветно плацебо во тек на најмалку 52 седмици, од кои 576 пациенти биле лечени. Рандомизацијата била стартификувана според статусот на антитела на антиопоизомераза (анг. *antitopoisomerase antibody*, ATA). Поедини пациенти останале на слепо пробно испитување до 100 седмици (медијана на изложеност на лекот Ofev 15.4 месеци; средна вредност на изложеност на лекот Ofev 14.5 месеци).

Примарниот параметар на следење бил годишната стапка на намалување на форсираниот витален капацитет (FVC) во тек на 52 седмици. Главните секундарни параметри на следење биле промена на вкупниот резултат од почетните вредности во модифицираниот Rodnan кожен тест (анг. *Rodnan Skin Score*, mRSS) во 52 седмици и промена на вкупниот резултат од почетните вредности во прашалникот *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) после 52 седмици.

Во вкупната популација, 75.2% од пациентите биле жени. Средната вредност (стандарна девијација [SD, Min-Max]) староста на пациентите била 54.0 (12.2, 20-79) години. Вкупно, 51.9% од пациентите имале дифузна кожна системска склероза (SSc) и 48.1% имале ограничена кожна SSc. Средната вредност (SD) на времето од првата појава на не-Raynaud-овите симптоми изнесувала 3.49 (1.7) години. На почетокот на испитувањето 49.0% од пациентите биле на стабилна терапија со микофенолат. Безбедносниот профил кај пациентите со микофенолат или без микофенолат на почетокот на испитувањата бил споредлив.

Годишна стапка на намалување на FVC

Годишната стапка на намалување на FVC (mL) во тек на 52 седмици била значајно намалена и тоа за 41.0 mL кај пациентите кои примале Ofev споредено со пациентите кои примале плацебо (табела 810) што одговара на релативен ефект од терапијата од 43.8%.

Табела 10: Годишна стапка на намалување на FVC (mL) во тек на 52 седмици

	Плацебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден
Број на анализирани пациенти	288	287
Стапка ¹ (SE) намалување во тек на 52 седмици	-93.3 (13.5)	-52.4 (13.8)
Споредба во однос на плацебо		
Разлика ¹		41.0
95% CI		(2.9, 79.0)
p-вредност		<0.05



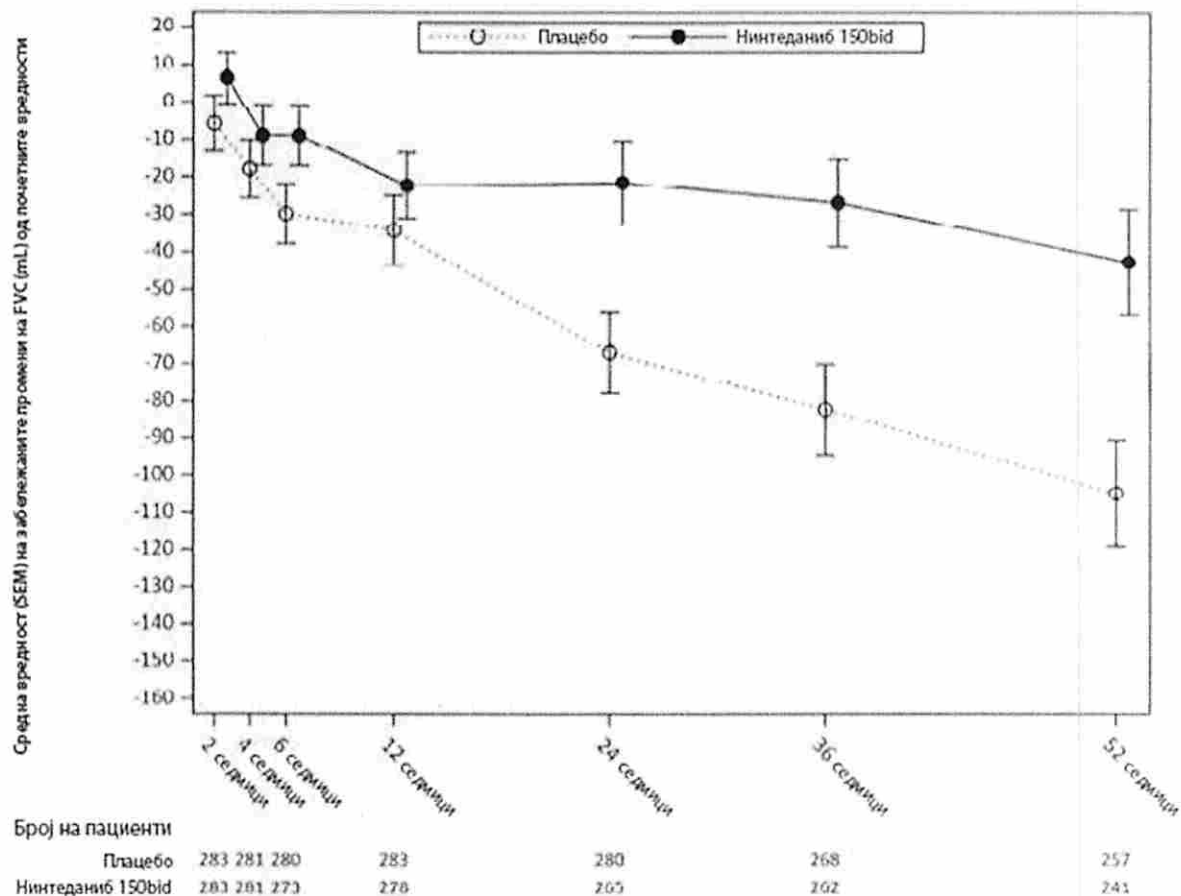
¹На основа на регресијата на случајниот коефициент со фиксни категориjsки ефекти од терапијата, АТА статус, пол, фиксни континуирани ефекти на времето, почетни вредности на FVC [mL], старост, висина и вклучувајќи интеракции на терапијата по времето (анг. *treatment-by-time*) и почетните вредности по времето (анг. *baseline-by-time*). Случајниот ефект бил вклучен за пациент-специфичната точка на пресек и време. Интраиндивидуалните отстапувања биле обликувани со помош на неструктуриран матрикс на варијанса-коваријанса. Интериндивидуалната варијабилност била обликувана со помош на компонентите на варијансите варијанса-коваријансен матрикс.

Ефектот на лекот Ofev на намалување на годишната стапка на намалување на FVC бил сличен во сите однапред одредени анализи на чувствителност така да не се открила хетерогеност во однапред одредените подгрупи (на пр. според старост, пол и примена на микофенолат).

Освен тоа, слични ефекти биле забележани во другите параметри на следење на функцијата на белите дробови, на пр. во апсолутната промена од почетните вредности на FVC во mL во 52 седмица (Слика 5 и Табела 11) и стапката на намалување на FVC исразен како % од предвидените нормални вредности во тек на 52 седмици (Табела 12), што дава понатамошна потврда за дејството на лекот Ofev на забавена прогресија на SSc-ILD. Освен тоа, помалку пациенти во групата лечена со лекот Ofev имале апсолутно намалување на FVC за > 5% од предвиденото (20.6% во групата лечена со лекот Ofev во однос на 28.5% во групата која примала плацебо, OR=0.65, p=0.0287). Релативното намалување на FVC во mL > 10% било споредувано во двете групи (16.7% во групата лечена со лекот Ofev во однос на 18.1% во групата која примала плацебо, OR=0.91, p=0.6842). Вредноста на FVC во 52 седмици кои недостатсувале во овие анализи биле надокнадени со најлошите вредности забележани кај пациентите во тек на терапијата. Експлоративната анализа на податоци за временски период од 100 седмици (максимално траење на терапијата во тек на испитувањето SENSICIS) сугерира дека ефектот од терапијата со лекот Ofev на намалена прогресија на SSc-ILD траел и после 52 седмици.

Слика 5: Средна вредност (SEM) забележани промени на FVC од почетните вредности (mL) во тек на 52 седмици





bid = два пати на ден

SEM = стандардна грешка на средни вредности (анг. *standard error of the mean*)

Табела 11: Апсолутна промена на FVC од почетните вредности (mL) во 52 седмици

	Плaцебо	Лек Ofev 150 mg два пати на ден
Број на анализирани пациенти	288	288
Средна (SD) почетна вредност	2541.0 (815.5)	2458.5 (735.9)
Средна вредност ¹ (SE) на промените од почетокот до 52 седмица	-101.0 (13.6)	-54.6 (13.9)
Споредено со плацебо		
Средна вредност ¹		46.4
95% CI		(8.1, 84.7)
p-вредност		<0.05

¹ На основа на мешовитиот модел за повторни мерења (анг. *Mixed Model for Repeated Measures, MMRM*), со фиксни категориjsки ефекти на ATA статус, посета, интеракција на терапијата по посета (анг. *treatment-by-visit*), интеракција на почетните вредности по посета (анг. *baseline-by-visit*), старост, пол и висина. Посетата била повторно мерење. Интраиндивидуалните отстапувања биле моделирани со помош на неструктурирани варијанса-коваријанса структури. Прилагодената средна вредностса базирала на сите анализирани пациенти во моделот (не само на пациентите со почетната вредност и мерењата во 52 седмица).

Табела 12: Годишна стапка на намалување на FVC (изразен како % од предвидените нормални вредности) во тек на 52 седмици

	Плaцебо	Лек Ofev
--	---------	----------

		150 mg дба пати на ден
Број на анализирани пациенти	288	287
Стапка ¹ (SE) на намалување во тек на 52 седмици	-2.6 (0.4)	-1.4 (0.4)
Споредба со плацебо		
Разлика ¹		1.15
95% CI		(0.09, 2.21)
p-вредност		<0.05

¹На основа на регресијата со случаен коефициент и фиксите категориски ефекти на терапијата, АТА статус, фиксни континуирани ефекти на времето, почетни вредности на FVC [изразени како % од предвидените нормални вредности], како и интеракции на терапијата по времето (анг. *treatment-by-time*) и почетните вредности по времето (анг. *baseline-by-time*). Случајниот ефект бил вклучен за пациент-специфичната точка на пресек и време. Интраиндивидуалните отстапувања биле обликувани со помош на неструктуриран матрикс на варијанса-коваријанса. Интериндивидуалната варијабилност била обликувана со помош на компонентите на варијансите варијанса-коваријансен матрикс.

Промена од почетните вредности на модифицираниот Rodnan кожен тест (mRSS) во 52 седмици

Прилагодената средна вредност на апсолутната промена од почетните вредности на mRSS во 52 седмица во групата лечена со лекот Ofev (-2.17 (95% CI -2.69, -1.65)) била споредувана со групата која примала плацебо (-1.96 (95% CI -2.48, -1.45)). Прилагодената средна вредност на разликите помеѓу терапевтските групи изнесувала -0.21 (95% CI -0.94, 0.53; p = 0.5785).

Промена во однос на почетните вредности во вкупниот резултат на прашалиникот за проценка на респираторните симптоми St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) до 52 седмица

Прилагодената средна вредност на апсолутната промена во однос на почетните вредности на вкупниот резултат на прашалиникот SGRQ до 52 седмица во групата лечена со лекот Ofev (0.81 (95% CI -0.92, 2.55)) била споредена со онаа во групата која примала плацебо (-0.88 (95% CI -2.58, 0.82)). Прилагодената средна вредност на разликата помеѓу терапевтските групи била 1.69 (95% CI -0.73, 4.12; p = 0.1711).

Анализа на преживувањето

Смртноста во тек на целото испитување во групата лечена со лекот Ofev (N = 10; 3.5%) била споредувана со онаа група која примала плацебо (N = 9; 3.1%). Анализата на времето до смртта во тек на целото испитување резултирала со вредност на HR од 1.16 (95% CI 0.47, 2.84; p = 0.7535).

QT интервал

Во целните испитувања кај пациенти со карцином на реналните клетки, забележани се мерења на QT/QTc кои покажале дека поединечна перорална доза од 200 mg нинтеданиб како и повеќекратна перорална доза од 200 mg нинтеданиб применувани два пати на ден во тек на 15 дена не довеле до продолжување на корегираниот QT интервал (QTcF).

Педијатриска популација

Европската Агенција за лекови ја повлекла обврската за поднесување на резултати од испитувањата со лекот Ofev во сите подгрупи на педијатриската популација со IPF (види дел 4.2 за информација во педијатриска употреба).

5.2. Фармакокинетски својства

Апсорпција

Нинтеданиб достигнал максимална концентрација во плазмата приближно 2-4 часа по орална примена во форма на мека желатинска капсула, по оброк (опсег 0,5-8 часа). Апсолутната биорасположливост кај доза од 100 mg изнесувала 4,69% (90% CI: 3,615-6,078) кај здрави доброволци. Апсорпцијата и биорасположливоста се намалуваат во согласност со дејството на транспортерите и значителниот метаболизам при прв премин. Дозната пропорционалност се покажала со зголемената изложеност на



нинтеданиб (опсег на доза 50 - 450 mg еднаш на ден и 150 - 300 mg два пати на ден). Концентрациите во плазмата во состојба на рамнотежа биле постигнати во рок од најдоцна една седмица од почетокот на дозирањето.

После земање на храна, изложеноста на нинтеданиб се зголемила за приближно 20% споредено со примена на гладно (CI: 95,3-152,5%) и апсорпцијата била одложена (медијана t_{max} на гладно, : 2,00 h; со храна: 3,98 h).

Дистрибуција

Нинтеданиб следи најмалку двофазна кинетика на диспозиција. По интравенска инфузија забележан е голем волумен на дистрибуција (V_{ss} : 1050 l, 45,0% gCV).

In vitro врзувањето на нинтеданиб за протеините во плазмата кај луѓето било големо, со врзувачка фракција од 97,8%. Серумскиот албумин се смета за главен протеин за врзување. Нинтеданиб се дистрибуира генерално во плазмата со сооднос крв/плазма од 0,869.

Биотрансформација

Доминантната метаболичка реакција за нинтеданиб е хидролитичко цепење на естеразите при што настанува BIBF 1202 со слободна киселинска група. BIBF 1202 потоа подлегува на глюкуронизација со посредство на ензимот уридин 5'-дифосфо-глукуронозил-трансфераза (UGT) и тоа UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 и UGT 1A10, во BIBF 1202 глюкуронид.

Само мал дел од биотрансформацијата на нинтеданиб ги вклучил CYP метаболичките патишта со CYP 3A4 ако главен вклучен ензим. Главниот CYP-зависен метаболит не можел да се детектира во плазмата во ADME испитувањето кај луѓе. Во *in vitro* услови, CYP зависниот метаболизам бил одговорен за приближно 5% од цепењето споредено со 25% од цепењето на естрите. Нинтеданиб, BIBF 1202 и BIBF 1202 глюкуронид не ги ниту инхибирале ниту индуцирале CYP ензимите во предклиничките испитувања. Затоа не се очекува интеракција на лекови, помеѓу нинтеданиб и CYP супстратот, CYP инхибиторот или CYP индукторот.

Елиминација

Вкупниот плазма клиренс по интравенска инфузија бил висок (CL: 1390 mL/min., 28,8% gCV). Уринарната екскреција на непроменета активна супстанција во тек на 48 часа изнесувала приближно 0,05% од дозата (31,5% gCV) по перорална и приближно 1,4% од дозата (24,2% gCV) по интравенска администрација; бубрежниот клиренс изнесувал 20 mL/min. (32,6% gCV). Главниот пат на елиминација на радиоактивноста поврзана со лекот по перорална администрација [^{14}C] на нинтеданиб бил излучување преку столицата/жолчката (93,4% од дозата, 2,61% gCV). Доприносот на бубрежната екскреција на вкупниот клиренс бил низок (0,649% од дозата, 26,3% gCV). Вкупното излучување се сметало за потполно (над 90%) во тек на 4 дена по дозирањето. Терминалното полувреме на елиминација на било помеѓу 10 и 15 часа (gCV% приближно 50%).

Линеарност/Нелинеарност

Фармакокинетиката на нинтеданиб може да се смета како линеарна во однос на времето (те. податоците за поединачната доза може да се екстраполираат во податоци за повеќекратни дози). Акумулацијата по повеќекратна примена изнесувало 1,04 пати за C_{max} и 1,38 пати за PKt. Минималните концентрации на нинтеданиб во состојба на рамнотежа останале стабилни повеќе од една година.

Транспорт

Нинтеданиб е супстрат на P-гр. За интеракцискиот потенцијал на нинтеданиб со овој транспортер види дел 4.5. Со *in vitro* е покажано дека нинтеданиб не е супстрат или инхибитор на OATP 1B1, OATP 1B3, OATP 2B1, OCT 2 или MRP 2. Нинтеданиб не бил ниту супстрат на BCRP. Забележан е само слаб *in vitro* инхибиторен потенцијал на протеините OCT 1, BCRP и P-гр што е од мало клиничко значање. Истото се однесува на нинтеданиб како супстрат на OCT 1.



Анализа на популационите карактеристики во посебните популации

Фармакокинетичките својства на нинтеданиб биле слични кај здрави доброволци, пациенти со IPF, пациенти со други хронични фиброзирачки ILD со прогресивен фенотип, пациенти со SSc-ILD и пациенти со канцер. На основа на резултатите од анализата на популационата фармакокинетика (PopPK) кај пациенти со IPF и немикроцелуларниот карцином на бели дробови (анг. *non small cell lung cancer*, NSCLC) (N=1191) и опишаните истражувања, на изложеноста на нинтеданиб не влијаел полот (коригиран за телесна маса), благо и умерено оштетување на функцијата на бубрезите (проценето според клиренсот на креатинин), консумацијата на алкохол или P-gp генотипот.

PopPK анализите покажале умерено влијание на изложеноста на нинтеданиб зависно од староста, телесната маса и расата (види во продолжеток). На основа на големата интериндивидуална варијабилност на изложеноста, воочените умерени ефекти не се сметаат за клинички значајни (види дел 4.4).

Возраст

Изложеноста на нинтеданиб линеарно се зголемувала со возраста. Вредноста на $PK_{t,ss}$ се намалила за 16% кај 45-годишен пациент и се зголемил за 13% кај 76-годишен пациент во однос на пациентите со просечна возраст од 62 години. Опсегот на возраст покриен со оваа анализа изнесувал од 29 до 85 години; приближно 5% од популацијата била постара од 75 години. На основа на PopPK моделот, зголемената изложеност на нинтеданиб од приближно 20-25% било забележано кај пациентите на возраст ≥ 75 години споредено со пациентите помлади од 65 години.

Не биле спроведувани испитувања во педијатриската популација.

Телесна маса

Забележана е обратна корелација помеѓу телесната маса и изложеноста на нинтеданиб. Вредноста на $PK_{t,ss}$ се зголемила за 25% кај пациентите со 50 kg (5 перцентили), а се намалила за 19% кај пациентите со 100 kg (95 перцентили) во однос на пациентите просечна маса од 71,5 kg.

Раса

Просечната изложеност на нинтеданиб по популации била 33% - 50% поголема кај кинеските, тајванските и индиските пациенти и 16% поголема кај јапонските пациенти, додека кај корејските пациенти била 16 - 22% помала, споредено со пациентите од белата раса (коригирано според телесната маса). Податоците за пациентите од црната раса биле многу ограничени, но во истиот опсег како и податоците за пациентите од белата раса.

Оштетување на функцијата на црниот дроб

Во целното испитување фаза I со поединечна доза и споредено со здрави лица, изложеноста на нинтеданиб на основа на вредностите на C_{max} и PK била 2,2 пати поголема кај доброволци со благо оштетување на функцијата на црниот дроб (Child Pugh A; 90% CI 1,3 – 3,7 за C_{max} односно 1,2 – 3,8 за PK). Кај доброволците со умерено оштетување на функцијата на црниот дроб (Child Pugh B), изложеноста била 7,6 пати поголема на основа на C_{max} (90% CI 4,4 – 13,2) односно 8,7 пати поголема (90% CI 5,7 – 13,1) на основа на вредностите на PK споредено со здрави доброволци. Изложеноста кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на црниот дроб (Child Pugh C) не е испитана.

Истовремена терапија со пирфенидон

Во целното фармакокинетичко испитување кај пациенти со IPF, испитувана е истовремена примена на нинтеданиб со пирфенидон. Групата 1 примила поединечна доза од 150 mg нинтеданиб пред и после титрација до 801 mg пирфенидон три пати на ден во состојба на динамичка рамнотежа (N=20 од лечените пациенти). Групата 2 примила пирфенидон од 801 mg во состојба на динамичка рамнотежа три пати на ден и на оваа група и бил одреден фармакокинетички профил пред и после најмалку 7 дена од истовремената терапија со нинтеданиб 150 mg два пати на ден (N=17 од лечените пациенти). Во групата 1, односите на прилагодените геометриски просечни вредности (90% интервал на доверливост



(CI)) изнесувале 93% (57% - 151%) односно 96% (70% - 131%) за вредностите на C_{max} и PIK_{0-tz} нинтеданиб ($n=12$ за интраиндивидуално споредување). Во групата 2, односите на прилагодените геометриски просечни вредности (90% CI) биле 97% (86% - 110%) односно 95% (86% - 106%) за $C_{max,ss}$ и $PIK_{t,ss}$ пирфенидон ($n=12$ за интраиндивидуално споредување).

На основа на резултатите, нема докази за постоење на значајни фармакокинетички интеракции помеѓу нинтеданиб и пирфенидон кога се применуваат во комбинација (види дел 4.4).

Истовремена терапија со босентан

Во целното фармакокинетичко испитување, кај здрави доброволци испитувана е истовремената терапија со лекот Ofev и босентан. Испитаниците примиле поединечна доза од лекот 150 mg Ofev пред и после повеќекратна примена на босентан во доза од 125 mg два пати на ден, во состојба на динамичка рамнотежа. Односите на прилагодените геометриски средни вредности (90% интервали на доверливост (CI)) изнесувале 103% (86% - 124%) односно 99% (91% - 107%) за C_{max} и PIK_{0-tz} за нинтеданиб, ($n=13$), што покажало дека истовремена примена на нинтеданиб со босентан не ја променила фармакокинетиката на нинтеданиб.

Истовремена терапија со орални хормонални контрацептиви

Во целно фармакокинетичко испитување, пациентки со SSc ILD примиле еднократна доза на комбинација на 30 μ g етинилестрадиол и 150 μ g левоноргестрел пред и после примена на 150 mg нинтеданиб два пати на ден во тек на најмалку 10 дена. Соодносот на прилагодените геометриски средни вредности (90% интервал на доверливост (CI)) изнесувале 117% (108% - 127%; C_{max}) односно 101% (93% - 111%; AUC_{0-tz}) за етинилестрадиол и 101% (90% - 113%; C_{max}) односно 96% (91% - 102%; AUC_{0-tz}) за левоноргестрел ($n=15$), укажувајќи дека истовремена употреба на нинтеданиб нема значително влијание на изложеност на етинилестрадиол и левоноргестрел во плазмата.

Однос изложеееност- терапевтски одговор

Анализата на изложеноста и терапевтскиот одговорот кај пациенти со ILD и други хронични фиброзирачки ILD со прогресивен фенотип, покажале слаба поврзаност помеѓу изложеноста на нинтеданиб во плазмата и зголемени вредности на ALT и/или AST. Ризикот од појава на дијареа за било која јачина можеби би можел подобро да се предвиди со помош на вистински примената доза, иако изложеноста на лекот во плазмата не може да се исклучи како причинител кој го одредува ризикот (види дел 4.4).

5.3. Претклинички податоци за безбедноста на лекот

Општа токсикологија

Испитувањата на токсичноста на поединечна доза кај стаорци и глвци укажале на низок акутен токсичен потенцијал на нинтеданиб. Несаканите дејства (на пр. задебелување на епифизните плочи, лезија на секачите) во испитувањата на токсичноста на повторувачки дози кај глвци во поголем дел биле поврзани со механизмот на нинтеданиб (те.инхибиција VEGFR 2). Овие промени се познати и кај други VEGFR 2 инхибитори и може да се сметаат за ефект на класата. Дијареа и повраќање проследени со намален внес на храна и губење на телесната маса забележани се во испитувањата на токсичноста кај неглодари.

Немало докази за зголемени вредности на ензимите на црниот дроб кај глвци, кучиња и cynomolgus мајмуни. Благо зголемување на вредностите на ензимите на црниот дроб, кои не биле поврзани со сериозни несакани дејства како што е дијареа, забележани се само кај rhesus мајмуни.

Репродуктивна токсичност

Кај глвци забележани се ембриофетална смртност и тератогени ефекти при изложеност пониска од изложеноста кај луѓе, при максимална препорачана за луѓе (анг. maximum recommended human dose, MRHD) од 250 mg два пати на ден. При субтерапевтски вредности на изложеност забележани се ефекти на развојот на аксијалниот скелет и на развојот на големите артерии.



Кај зајаци се забележани ембриофетална смртност и тератогени ефекти при изложеност приближно 3 пати поголема од изложеноста при MRHD, но забележани се можни ефекти на ембриофеталниот развој на аксијалниот скелет и срцето веќе при изложеност под онаа при MRHD од 150 mg два пати на ден.

Во испитувањата на пред- и постнаталниот развој кај стаорци, забележано е влијание на пред- и постнаталниот развој при изложеност под изложеноста при MRHD.

Испитувањето на плодноста и раниот ембрионален развој до имплантација на зачетокот, кај машки стаорци не открило влијание на репродуктивниот тракт и машкиот фертилитет.

Кај стаорци, мали количини од радиоозначениот нинтеданиб и/или неговите метаболити се излучиле во млекото ($\leq 0,5\%$ од применетата доза).

Во 2-годишното испитување на канцерогеноста на глувци и стаорци немало докази за канцероген потенцијал на нинтеданиб.

Испитувањата на генотоксичноста не укажале на мутаген потенцијал на нинтеданиб.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1. Листа на ексципиенси

Содржина на капсулата

триглицериди, среден ланец
маст, цврста
лецитин (соја) (E322)

Состав на обвивка на капсулата

желатин
глицерол (85%)
титаниум диоксид (E171)
железен (III) оксид, црвен (E172)
железен (III) оксид, жолт (E172)

Состав на мастило за принтање

Opacode S-1-17823 Black
шелак
железен (III) оксид, црн (E172)
пропилен гликол (E1520)

6.2. Инкомпатибилност

Не е применливо.

6.3. Рок на траење

3 години.

6.4. Начин на чување

Да се чува на температура до 25°C.
Да се чува во оригинално пакување заради заштита од влага.



6.5. Природа и содржина на пакувањето

Внатрешното пакување на лекот е алуминиум/алуминиум перфориран блистер деллив на поединачни дози.

Еден блистер содржи 10 капсули, меки (10 x 1).

Надворешното пакување на лекот е сложива картонска кутија во која се спакувани 6 блистера делливи на поединачни дози со по 10 капсули, меки (вкупно 60 капсули, меки - 6 x (10x1)) и Упатство за пациентот.

6.6. Инструкции за употреба, ракување и отстранување на неупотребени производи

Во случај на контакт со содржината на капсулата, рацете треба ведаш да се измијат со многу вода (види дел 4.2).

Неупотребениот лек или отпадниот материјал после неговата употреба треба да се отстрани согласно важечките прописи.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

ЗЕГИН ДОО Скопје ул.Народен Фронт бр.5-3/1, 1000 Скопје, Р. Северна Македонија

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

Ofev[®], капсула, мека, 100 mg - 11-2226/2 од 22.10.2020

Ofev[®], капсула, мека, 150 mg - 11-2227/2 од 22.10.2020

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОБНОВЕНО ОДОБРЕНИЕ

Ofev[®], капсула, мека, 100 mg - 22.10.2020

Ofev[®], капсула, мека, 150 mg - 22.10.2020

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември, 2021

