Anlage 4

zum Zulassungsbescheid Zul.-Nr. 7015666.00.00

Wortlaut der für die Fachinformation vorgesehenen Angaben

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Nintedanib Olpha 100 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 100 mg Nintedanib (als Esilat)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede 100 mg Weichkapsel enthält 27,15 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.

Nintedanib Olpha 100 mg Weichkapseln sind pfirsichfarbene, opake, längliche Weichgelatinekapseln (ca. 15,3 x 6,1 mm).

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Nintedanib Olpha wird außerdem angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung anderer chronischer progredient fibrosierender interstitieller Lungenerkrankungen (ILDs) (siehe Abschnitt 5.1).

Nintedanib Olpha wird angewendet zur Behandlung einer interstitiellen Lungenerkrankung bei Erwachsenen mit systemischer Sklerose (SSc-ILD).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung sollte nur von Ärzten begonnen werden, die Erfahrung mit der Behandlung der Erkrankungen haben, für die Nintedanib Olpha zugelassen ist.

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 Nintedanib Olpha (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 Nintedanib Olpha kann mit der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) oder einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen werden. Falls ein Patient 100 mg zweimal täglich nicht verträgt, sollte die Behandlung mit Nintedanib Olpha abgebrochen werden.

Wenn Diarrhoe, Übelkeit und/oder Erbrechen trotz entsprechender unterstützender Therapiemaßnahmen (einschließlich einer antiemetischen Therapie) anhalten, kann eine Dosisreduktion oder eine Unterbrechung der Behandlung erforderlich sein. Die Behandlung kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen werden. Bei anhaltender schwerer Diarrhoe, Übelkeit und/oder Erbrechen sollte die Therapie mit Nintedanib Olpha abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Unterbrechungen der Behandlung aufgrund von Erhöhungen der Aspartat-Aminotransferase (AST) oder Alanin-Aminotransferase (ALT) auf > 3 x oberer Normgrenzwert (ULN, *upper limit of normal*) kann die Behandlung nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau mit einer reduzierten Dosis von Nintedanib Olpha (100 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen 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 (≥ 65 Jahre)
Für ältere Patienten wurden insgesamt keine Unterschiede bezüglich der Sicherheit und Wirksamkeit beobachtet. Bei älteren Patienten ist nicht grundsätzlich eine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten ≥ 75 Jahren kann allerdings zur Behandlung von Nebenwirkungen eine Dosisreduktion erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörung
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
Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) beträgt die empfohlene Dosis von Nintedanib Olpha 100 mg zweimal täglich im Abstand von ca. 12 Stunden. Zur Behandlung von Nebenwirkungen sollte bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) eine Unterbrechung oder ein Absetzen der Therapie in Betracht gezogen werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nintedanib wurden bei Patienten mit als Child Pugh B und C klassifizierter eingeschränkter Leberfunktion nicht untersucht. Die Behandlung mit Nintedanib Olpha wird bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nintedanib bei Kindern und Jugendlichen (0 - 18 Jahre) sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung
Nintedanib Olpha ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollten zu einer Mahlzeit eingenommen werden; sie sollten im Ganzen mit Wasser geschluckt und nicht zerkaut werden. Die Kapsel darf nicht geöffnet oder zerkleinert werden (siehe Abschnitt 6.6).

4.3 Gegenanzeigen

- Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- Überempfindlichkeit gegen Nintedanib 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 klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) war Diarrhoe die häufigste gastrointestinale Nebenwirkung (siehe Abschnitt 4.8). Die Nebenwirkung war bei den meisten Patienten von leichter bis mittelschwerer Intensität und trat in den ersten 3 Behandlungsmonaten auf.

Nach Markteinführung wurden schwerwiegende Fälle von Diarrhoe, die zu Dehydrierung und Elektrolytstörungen führten, berichtet. Die Patienten sollten bei den ersten Anzeichen mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr und Antidiarrhoika, z. B. Loperamid, behandelt werden; die Diarrhoe kann eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Behandlung erfordern. Die Behandlung mit Nintedanib Olpha kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen werden. Bei anhaltender schwerer Diarrhoe trotz symptomatischer Behandlung sollte die Therapie mit Nintedanib Olpha 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. In klinischen Studien führte Übelkeit bei bis

zu 2,1 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Nintedanib, und Erbrechen führte bei bis zu 1,4 % der Patienten zum Abbruch der Behandlung mit Nintedanib.

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 Nintedanib Olpha kann mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) oder der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen werden. Bei anhaltenden schweren Symptomen sollte die Therapie mit Nintedanib Olpha abgebrochen werden.

Leberfunktion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nintedanib Olpha wurden bei Patienten mit mittelschwerer (Child Pugh B) und schwerer (Child Pugh C) Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Daher wird die Behandlung mit Nintedanib Olpha bei solchen Patienten nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.2). Aufgrund erhöhter Exposition kann das Risiko für Nebenwirkungen bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) erhöht sein. Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) sollten mit einer reduzierten Dosis von Nintedanib Olpha behandelt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

Bei der Behandlung mit Nintedanib wurden Fälle von arzneimittelbedingter Leberschädigung beobachtet, darunter Fälle von schwerer Leberschädigung mit tödlichem Verlauf. Die meisten hepatischen Ereignisse traten innerhalb der ersten drei Behandlungsmonate auf. Daher sollten die Lebertransaminasen- und Bilirubinspiegel vor Beginn und im ersten Monat einer Behandlung mit Nintedanib Olpha überprüft werden. Patienten sollten in den darauffolgenden zwei Behandlungsmonaten in regelmäßigen Abständen und anschließend periodisch (z. B. bei jedem Patientenbesuch) oder, wenn klinisch indiziert, überprüft werden.

Erhöhungen der Leberenzyme (ALT, AST, alkalische Phosphatase [AP] im Blut, Gamma-Glutamyltransferase [GGT], siehe Abschnitt 4.8) und des Bilirubins waren in den meisten Fällen nach Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie reversibel. Wenn Transaminaseerhöhungen (AST oder ALT) von > 3 x ULN gemessen werden, wird eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie mit Nintedanib Olpha empfohlen, und der Patient sollte engmaschig überwacht werden. Nach Rückgang der Transaminasen auf das Ausgangsniveau kann die Behandlung mit Nintedanib Olpha in der vollen Dosis (150 mg zweimal täglich) wiederaufgenommen oder zunächst wieder mit einer reduzierten Dosis (100 mg zweimal täglich) begonnen werden, die anschließend auf die volle Dosis (150 mg zweimal täglich) 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 Nintedanib Olpha dauerhaft abgesetzt werden. Andere Ursachen der Leberenzymerhöhungen sollten abgeklärt werden.

Patienten mit geringem Körpergewicht (< 65 kg), Patienten asiatischer Herkunft und Frauen haben ein höheres Risiko für eine Erhöhung der Leberenzyme. Die Plasmaspiegel von Nintedanib stiegen linear mit dem Patientenalter an, was ebenfalls zu einem höheren Risiko der Entwicklung von Leberenzymerhöhungen führen kann (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit diesen Risikofaktoren wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Nierenfunktion

Bei der Anwendung von Nintedanib wurde über Fälle von Nierenfunktionsstörungen bzw. Nierenversagen berichtet, von denen einige tödlich verliefen (siehe Abschnitt 4.8).
Während der Therapie mit Nintedanib sollten die Patienten überwacht werden, insbesondere solche Patienten, die Risikofaktoren für eine Nierenfunktionsstörung bzw. ein Nierenversagen aufweisen. Bei einer Nierenfunktionsstörung bzw. einem Nierenversagen ist eine Anpassung der Therapie in Erwägung zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2, „Dosisanpassungen“).

Blutungen
Eine Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktorrezeptors (*vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) ist möglicherweise mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Patienten mit bekanntem Blutungsrisiko, einschließlich Patienten mit erblich bedingter Blutungsneigung oder Patienten, die eine Vollantikoagulation erhalten, wurden in den klinischen Studien nicht eingeschlossen. Nach Markteinführung wurden nicht schwerwiegende und schwerwiegende Blutungsereignisse, von denen einige tödlich verliefen, berichtet (einschließlich Patienten mit oder ohne Behandlung mit Antikoagulanzien oder anderen Arzneimitteln, die Blutungen hervorrufen könnten). Daher sollten diese Patienten nur dann mit Nintedanib Olpha behandelt werden, wenn der voraussichtliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Arterielle thromboembolische Ereignisse
Patienten mit kürzlich aufgetretenem Myokardinfarkt oder Schlaganfall wurden von den klinischen Studien ausgeschlossen. In den klinischen Studien wurde über arterielle thromboembolische Ereignisse selten berichtet (in INPULSIS 2,5 % unter Nintedanib bzw. 0,7 % unter Placebo; in INBUILD 0,9 % unter Nintedanib bzw. 0,9 % unter Placebo und in SENSCIS 0,7 % unter Nintedanib bzw. 0,7 % unter Placebo). In den INPULSIS-Studien erlitt in der Nintedanib-Gruppe ein höherer Prozentsatz der Patienten (1,6 %) einen Herzinfarkt als in der Placebogruppe (0,5 %), wohingegen unerwünschte Ereignisse, die auf eine ischämische Herzerkrankung deuten, zwischen der Nintedanib- und der Placebogruppe ausgeglichen waren. In der INBUILD-Studie war die Häufigkeit von Herzinfarkten gering: 0,9 % unter Nintedanib und 0,9 % unter Placebo. In der SENSCIS-Studie wurde Myokardinfarkt in der Placebogruppe mit geringer Häufigkeit (0,7 %) und in der Nintedanib-Gruppe nicht beobachtet.
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.

Aneurysmen und Arteriendissektionen
Die Verwendung von VEGF-Signalweg-Hemmern bei Patienten mit oder ohne Hypertonie kann die Entstehung von Aneurysmen und/oder Arteriendissektionen begünstigen. Vor Beginn der Behandlung mit Nintedanib sollte dieses Risiko bei Patienten mit Risikofaktoren wie Hypertonie oder Aneurysmen in der Vorgeschichte sorgfältig abgewogen werden.

Venöse Thromboembolie
In den klinischen 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 und ischämische Kolitis
In den klinischen Studien kam es bei bis zu 0,3 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen zu einer Perforation. Bedingt durch den Wirkmechanismus von Nintedanib könnten Patienten ein erhöhtes Risiko für gastrointestinale Perforationen haben. Nach Markteinführung wurden Fälle von gastrointestinalen Perforationen und Fälle von ischämischer Kolitis berichtet, von denen einige tödlich verliefen. Besondere Vorsicht ist bei der Behandlung von Patienten mit vorangegangenen abdominalchirurgischen Eingriffen, früheren Magengeschwüren, Divertikulose oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Corticosteroiden oder nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) geboten. Mit der Einnahme von Nintedanib sollte frühestens 4 Wochen nach einer Bauchoperation begonnen werden. Die Therapie mit Nintedanib sollte bei Patienten, die eine gastrointestinale Perforation oder ischämische Kolitis entwickeln, dauerhaft abgesetzt werden. In Ausnahmefällen kann die Behandlung mit Nintedanib nach vollständigem Abklingen der ischämischen Kolitis sowie sorgfältiger Beurteilung des Zustands des Patienten und anderer Risikofaktoren wiederaufgenommen werden.

Nephrotische Proteinurie und thrombotische Mikroangiopathie
Nach der Markteinführung wurden sehr wenige Fälle von nephrotischer Proteinurie mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion gemeldet. Die histologischen Befunde stimmten in Einzelfällen mit einer glomerulären Mikroangiopathie mit oder ohne Thrombenbildung überein. Nach Absetzen von Nintedanib waren die Symptome reversibel, wobei in einigen Fällen eine anhaltende Proteinurie beobachtet wurde.

Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome eines nephrotischen Syndroms entwickeln. Die Anwendung von VEGF-Signalweg- Hemmern wurde mit einer thrombotischen Mikroangiopathie (TMA) assoziiert; einschließlich sehr weniger Fallberichte für Nintedanib. Sollten bei einem Patienten, der Nintedanib erhält, mit einer TMA in Verbindung stehende Laborwerte oder klinische Befunde auftreten, ist die Behandlung mit Nintedanib abzusetzen und eine eingehende Untersuchung auf TMA durchzuführen.

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

Pulmonale Hypertonie
Die Daten zur Anwendung von Nintedanib bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sind begrenzt. Patienten mit signifikanter pulmonaler Hypertonie (Herzindex $\leq$ 2 l/min/m^2, parenteral verabreichtes Epoprostenol/Treprostinil oder signifikanter Rechtsherzinsuffizienz) waren von der INBUILD- und der SENSCIS-Studie ausgeschlossen.

Nintedanib sollte bei Patienten mit schwerwiegender pulmonaler Hypertonie nicht angewendet werden. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer pulmonaler Hypertonie wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

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

Gleichzeitige Gabe mit Pirfenidon
In einer speziellen Pharmakokinetik (PK)-Studie wurde die gleichzeitige Behandlung mit Nintedanib und Pirfenidon bei Patienten mit IPF untersucht. Basierend auf diesen Ergebnissen gibt es keine Hinweise auf eine relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nintedanib und Pirfenidon, wenn diese Wirkstoffe in Kombination verabreicht wurden (siehe Abschnitt 5.2). Da die Sicherheitsprofile der beiden Arzneimittel ähnlich sind, ist mit weiteren unerwünschten Wirkungen, einschließlich gastrointestinalen und hepatischen unerwünschten Ereignissen, zu rechnen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis der gleichzeitigen Behandlung mit Pirfenidon wurde 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.

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 starken 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 Nintedanib 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 Nintedanib 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 BIFB 1202 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
Die gleichzeitige Gabe von Nintedanib und oralen hormonellen Kontrazeptiva hatte keinen nennenswerten Einfluss auf die Pharmakokinetik der oralen hormonellen Kontrazeptiva (siehe Abschnitt 5.2).

Die gleichzeitige Gabe von Nintedanib und Bosentan hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nintedanib (siehe Abschnitt 5.2).

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 Nintedanib eine Schwangerschaft zu vermeiden und zu Beginn, während der Behandlung und bis mindestens 3 Monate nach der letzten Dosis von Nintedanib sehr zuverlässige Verhütungsmethoden anzuwenden. Nintedanib hat keinen nennenswerten Einfluss auf die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol und Levonorgestrel (siehe Abschnitt 5.2). Die Wirksamkeit oraler hormoneller Kontrazeptiva kann bei Erbrechen und/oder Diarrhoe sowie anderen Zuständen mit beeinträchtigter Resorption vermindert sein. Frauen, die orale hormonelle Kontrazeptiva einnehmen und bei denen solche Zustände auftreten, sollte geraten werden, eine andere sehr zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft
Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Nintedanib 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 während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3). Vor der Behandlung mit Nintedanib muss ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden, der während der Behandlung gegebenenfalls wiederholt wird.

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

Wenn die Patientin während der Behandlung mit Nintedanib schwanger wird, ist die Behandlung abzubrechen und die Patientin sollte über die potenzielle Gefahr für den Fetus aufgeklärt 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 (≤ 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 Nintedanib 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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
In klinischen Studien und laut Daten, die nach Markteinführung berichtet wurden, waren die häufigsten im Zusammenhang mit der Anwendung von Nintedanib berichteten Nebenwirkungen Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen, Bauchschmerzen, Appetitverlust, Gewichtsverlust und erhöhte Leberenzyme.

Für die Behandlung ausgewählter Nebenwirkungen siehe Abschnitt 4.4.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen
Tabelle 1 ist eine Zusammenfassung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) nach MedDRA-Systemorganklassen (SOC) und ihrer Häufigkeit gemäß folgenden Kategorien:
sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100; < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000; < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Zusammenfassung der UAWs nach Häufigkeitskategorie

Häufigkeit			
Systemorganklasse preferred term	**Idiopathische Lungenfibrose**	**Andere chronische progredient fibrosierende ILDs**	**Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose**
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Thrombozytopenie	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Gewichtsverlust	Häufig	Häufig	Häufig
Appetitverlust	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Dehydrierung	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Herzerkrankungen			
Myokardinfarkt	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen			
Blutungen (siehe Abschnitt 4.4)	Häufig	Häufig	Häufig
Hypertonie	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Aneurysmen und Arteriendissektionen	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Nicht bekannt
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Diarrhoe	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Bauchschmerzen	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Erbrechen	Häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Pankreatitis	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Kolitis	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Leber- und Gallenerkrankungen			
Arzneimittelbedingter Leberschaden	Gelegentlich	Häufig	Gelegentlich
Leberenzyme erhöht	Sehr häufig	Sehr häufig	Sehr häufig
Alanin-Aminotransferase (ALT) erhöht	Häufig	Sehr häufig	Häufig
Aspartat-Aminotransferase (AST) erhöht	Häufig	Häufig	Häufig
Gamma- Glutamyltransferase (GGT) erhöht	Häufig	Häufig	Häufig
Hyperbilirubinämie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
alkalische Phosphatase (AP) im Blut erhöht	Gelegentlich	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Ausschlag	Häufig	Häufig	Gelegentlich
Pruritus	Gelegentlich	Gelegentlich	Gelegentlich
Alopezie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege			
Nierenversagen (siehe Abschnitt 4.4)	Nicht bekannt	Nicht bekannt	Gelegentlich
Proteinurie	Gelegentlich	Gelegentlich	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	Häufig	Häufig	Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Diarrhoe
In klinischen Studien (siehe Abschnitt 5.1) war Diarrhoe das am häufigsten berichtete gastrointestinale Ereignis. Bei den meisten Patienten war das Ereignis von leichter bis mittelschwerer Intensität. Mehr als zwei Drittel der Patienten, die Diarrhoe hatten, berichteten, dass diese während der ersten drei Behandlungsmonate erstmals aufgetreten war. Bei den meisten Patienten wurde sie mit Antidiarrhoika, Dosisreduktion oder Behandlungsunterbrechung behandelt (siehe Abschnitt 4.4). Tabelle 2 enthält eine Übersicht über die berichteten Ereignisse von Diarrhoe in den klinischen Studien:

Tabelle 2: Diarrhoe in den klinischen Studien über 52 Wochen

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib	Placebo	Nintedanib
Diarrhoe	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Schwere Diarrhoe	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Diarrhoe mit nachfolgender Dosisreduktion von Nintedanib	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Diarrhoe mit nachfolgendem Absetzen von Nintedanib	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Erhöhte Leberenzyme
In den INPULSIS-Studien wurden Leberenzymerhöhungen (siehe Abschnitt 4.4) bei 13,6 % der mit Nintedanib und 2,6 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der INBUILD-Studie wurden Leberenzymerhöhungen bei 22,6 % der mit Nintedanib und 5,7 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In der SENSCIS-Studie wurden Leberenzymerhöhungen bei 13,2 % der mit Nintedanib und 3,1 % der mit Placebo 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.

Blutungen
In klinischen Studien war der Prozentsatz der Patienten, bei denen es zu Blutungen kam, bei mit Nintedanib behandelten Patienten geringfügig höher oder zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (in INPULSIS 10,3 % unter Nintedanib bzw. 7,8 % unter Placebo; in INBUILD 11,1 % unter Nintedanib bzw. 12,7 % unter Placebo; in SENSCIS 11,1 % unter Nintedanib bzw. 8,3 % unter Placebo). Nicht schwerwiegende Epistaxis stellte das am häufigsten berichtete Blutungsereignis dar. Schwerwiegende Blutungsereignisse traten in beiden Behandlungsgruppen mit geringer Häufigkeit auf (in INPULSIS 1,3 % unter Nintedanib bzw. 1,4 % unter Placebo; in INBUILD 0,9 % unter Nintedanib bzw. 1,5 % unter Placebo; in SENSCIS 1,4 % unter Nintedanib bzw. 0,7 % unter Placebo).
Nach der Markteinführung berichtete Blutungsereignisse umfassen u. a. das gastrointestinale, respiratorische und zentralnervöse Organsystem, wobei gastrointestinale Blutungen am häufigsten sind (siehe Abschnitt 4.4).

Proteinurie
In klinischen Studien war der Prozentsatz der Patienten, bei denen es zu Proteinurie kam, niedrig und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (in INPULSIS 0,8 % unter Nintedanib bzw. 0,5 % unter Placebo; in INBUILD 1,5 % unter Nintedanib bzw. 1,8 % unter Placebo; in SENSCIS 1,0 % unter Nintedanib bzw. 0,0 % unter Placebo). Aus klinischen Studien liegen keine Berichte über das Auftreten eines nephrotischen Syndroms vor.
Nach der Markteinführung wurden sehr wenige Fälle von nephrotischer Proteinurie mit oder ohne Beeinträchtigung der Nierenfunktion gemeldet. Die histologischen Befunde stimmten in Einzelfällen mit einer glomerulären Mikroangiopathie mit oder ohne Thrombenbildung überein. Nach Absetzen von Nintedanib waren die Symptome reversibel, wobei in einigen Fällen eine anhaltende Proteinurie beobachtet wurde.
Eine Behandlungsunterbrechung sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die Anzeichen oder Symptome eines nephrotischen Syndroms entwickeln (siehe Abschnitt 4.4).

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

4.9 Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot und keine spezifische Behandlung bei Überdosierung von Nintedanib. 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: L01EX09

Wirkmechanismus
Nintedanib ist ein niedermolekularer Tyrosinkinaseinhibitor, der insbesondere folgende Rezeptoren hemmt: von Blutplättchen abgeleiteter Wachstumsfaktor-Rezeptor (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) α und ß, Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor (*fibroblast growth factor receptor,* FGFR) 1-3 und VEGFR 1-3. Darüber hinaus hemmt Nintedanib die Kinasen Lck (*lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase*), Lyn (*tyrosine-protein kinase lyn*), Src (*proto-oncogene tyrosine-protein kinase src*) und CSF1R (*colony stimulating factor 1 receptor*).

Nintedanib bindet kompetitiv an die Adenosintriphosphat (ATP)-Bindungstasche dieser Kinasen und blockiert so die intrazellulären Signalwege, die erwiesenermaßen an der Pathogenese fibrotischer Gewebeveränderungen bei interstitiellen Lungenerkrankungen beteiligt sind.

Pharmakodynamische Wirkungen
In-vitro-Studien mit Humanzellen haben gezeigt, dass Nintedanib Abläufe hemmt, die vermutlich am Einsetzen der fibrotischen Pathogenese, der Freisetzung profibrotischer Mediatoren aus Monozyten im peripheren Blut und der Polarisierung von Makrophagen mittels alternativem Aktivierungsweg beteiligt sind. Es wurde gezeigt, dass Nintedanib grundlegende Abläufe der Organfibrose, die Proliferation und Migration von Fibroblasten, die Umwandlung zum aktiven Myofibroblasten sowie die Sekretion extrazellulärer Matrix hemmt. In tierexperimentellen Studien wurde in verschiedenen Modellen zur IPF, SSc/SSc-ILD, rheumatoiden Arthritis in Verbindung mit einer ILD (RA-ILD) und zu anderen Organfibrosen gezeigt, dass Nintedanib entzündungshemmende und in Lunge, Haut, Herz, Niere und Leber antifibrotische Wirkungen hat. Nintedanib wirkte darüber hinaus auch auf die Gefäße. Es reduzierte die Apoptose mikrovaskulärer Endothelzellen in der Dermis und verzögerte Gefäßveränderungen in der Lunge, indem es die Proliferation der glatten Muskelzellen in den Gefäßen verminderte, die Dicke der Gefäßwände in den Lungen reduzierte und den Anteil verschlossener Lungengefäße senkte.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Idiopathische Lungenfibrose (IPF)

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 Nintedanib 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 3 zu entnehmen.

Tabelle 3: 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	Nintedanib 150 mg zweimal täglich	Placebo	Nintedanib 150 mg zweimal täglich	Placebo	Nintedanib 150 mg zweimal täglich
Anzahl der Patienten	204	309	219	329	423	638
Abnahmerate[1] (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)

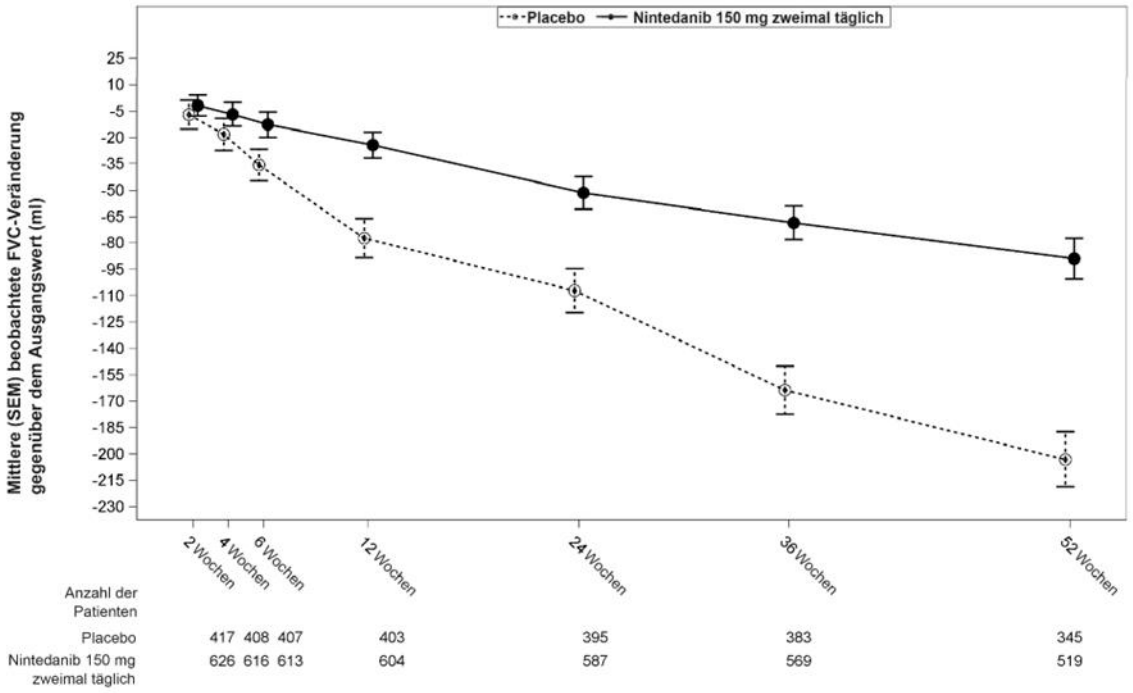
Vergleich vs. Placebo						
Unterschied[1]		125,3		93,7		109,9
95 %-KI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-Wert		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

[1] Schätzwert, basierend auf einem Regressionsmodell mit Zufallskoeffizient.
KI: Konfidenzintervall

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.

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.

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



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 4 zu entnehmen.

Tabelle 4: 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	Nintedanib 150 mg zweimal täglich	Placebo	Nintedanib 150 mg zweimal täglich	Placebo	Nintedanib 150 mg zweimal täglich
Anzahl der Patienten	204	309	219	329	423	638
5 % Schwellenwert						
Anzahl (%) der FVC-Responder[1]	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[2]		0,0010		0,0011		< 0,0001
10 % Schwellenwert						
Anzahl (%) der FVC-Responder[1]	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[2]		0,0007		0,1833		0,0007

[1] 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.
[2] Basierend auf einer logistischen Regression.

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.

Tabelle 5: 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	Nintedanib 150 mg zweimal täglich	Placebo	Nintedanib 150 mg zweimal täglich	Placebo	Nintedanib 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[1]						
p-Wert[2]		0,0001		0,0054		< 0,0001
Hazard Ratio[3]		0,53		0,67		0,60
95 %-KI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

[1] Basierend auf Daten bis Tag 372 (52 Wochen + Spanne von 7 Tagen).
[2] Basierend auf einem Log-Rank-Test.
[3] Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell.

Änderung des SGRQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen
In der gepoolten Analyse der INPULSIS-Studien lag der SGRQ-Ausgangswert in der Nintedanib-Gruppe bei 39,51 und in der Placebogruppe bei 39,58. Die geschätzte mittlere Änderung des SGRQ- Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 52 war 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 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 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: 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	Nintedanib 150 mg zweimal täglich	Placebo	Nintedanib 150 mg zweimal täglich	Placebo	Nintedanib 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[1]						
p-Wert[2]		0,6728		0,0050		0,0823
Hazard Ratio[3]		1,15		0,38		0,64
95 %-KI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

[1] Basierend auf Daten bis Tag 372 (52 Wochen + Spanne von 7 Tagen).
[2] Basierend auf einem Log-Rank-Test.
[3] Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell.

In einer präspezifizierten Sensitivitätsanalyse war der Prozentsatz der Patienten mit mindestens einer adjudizierten Exazerbation innerhalb von 52 Wochen 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).

Überlebensanalyse
In der präspezifizierten gepoolten Analyse der Überlebensdaten der INPULSIS-Studien war die Gesamtmortalität 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.

Tabelle 7: 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	Nintedanib 150 mg zweimal täglich	Placebo	Nintedanib 150 mg zweimal täglich	Placebo	Nintedanib 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[1]						
p-Wert[2]		0,2880		0,2995		0,1399
Hazard Ratio[3]		0,63		0,74		0,70
95 %-KI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

[1] Basierend auf Daten bis Tag 372 (52 Wochen + Spanne von 7 Tagen).
[2] Basierend auf einem Log-Rank-Test.
[3] Basierend auf einem Cox-Regressionsmodell.

Langzeitbehandlung mit Nintedanib bei Patienten mit IPF (INPULSIS-ON)
Eine unverblindete Verlängerungsstudie zu Nintedanib umfasste 734 Patienten mit IPF. Patienten, die den 52-wöchigen Behandlungszeitraum einer INPULSIS-Studie abgeschlossen hatten, erhielten im Rahmen der Verlängerungsstudie INPULSIS-ON unverblindet Nintedanib. Die mediane Expositionsdauer der Patienten, die im Rahmen der INPULSIS-Studien und in der Verlängerungsstudie (INPULSIS-ON) mit Nintedanib behandelt wurden, betrug 44,7 Monate (Bereich 11,9–68,3). Die exploratorischen Wirksamkeitsendpunkte umfassten die jährliche Rate der FVC-Abnahme über 192 Wochen. Diese betrug bei allen behandelten Patienten - 135,1 (5,8) ml/Jahr und stimmte mit der jährlichen Rate der FVC-Abnahme, die im Rahmen der INPULSIS-Phase III-Studien bei den mit Nintedanib behandelten Patienten ermittelt wurde, überein (-113,6 ml/Jahr). Das Profil der unerwünschten Ereignisse, die in INPULSIS-ON unter Nintedanib beobachtet wurden, entsprach dem in den INPULSIS- Phase III-Studien.

Patienten mit IPF und fortgeschrittener Lungenfunktionseinschränkung (INSTAGE)
INSTAGE war eine multizentrische, multinationale, prospektive, randomisierte, doppelblinde, klinische Parallelgruppenstudie über 24 Wochen bei Patienten mit IPF und fortgeschrittener Lungenfunktionseinschränkung (DLCO ≤ 35 % des Sollwerts). 136 Patienten erhielten Nintedanib als Monotherapie. Das Ergebnis für den primären Endpunkt zeigte eine Reduktion des SGRQ-Gesamtscores um -0,77 Einheiten in Woche 12, berechnet als die adjustierte mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert. Ein *Post hoc*-Vergleich ergab, dass die Abnahme der FVC bei diesen Patienten mit der Abnahme der FVC bei Patienten mit weniger weit fortgeschrittener Erkrankung, die in den INPULSIS-Studien der Phase III mit Nintedanib behandelt wurden, übereinstimmte. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Nintedanib bei Patienten mit IPF und fortgeschrittener Lungenfunktionseinschränkung stimmte mit dem in den INPULSIS-Studien der Phase III beobachteten Profil überein.

Weitere Daten aus der Phase IV-Studie INJOURNEY mit zweimal täglicher Gabe von 150 mg Nintedanib und zusätzlich Pirfenidon
Die gleichzeitige Behandlung mit Nintedanib und Pirfenidon wurde in einer exploratorischen, unverblindeten, randomisierten Studie zur zweimal täglichen Gabe von 150 mg Nintedanib und zusätzlich Pirfenidon (Titration auf 801 mg dreimal täglich) im Vergleich zur alleinigen Gabe von 150 mg Nintedanib zweimal täglich bei 105 randomisierten Patienten über einen Zeitraum von 12 Wochen untersucht. Der primäre Endpunkt war der Prozentsatz der Patienten mit gastrointestinalen unerwünschten Ereignissen von Studienbeginn bis Woche 12. Gastrointestinale unerwünschte Ereignisse traten häufig auf, was mit dem belegten Sicherheitsprofil für jede der Substanzen übereinstimmt. Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen waren die häufigsten unerwünschten

Ereignisse, die bei Patienten nach Behandlung mit Pirfenidon zusätzlich zu Nintedanib versus Nintedanib allein gemeldet wurden.
Die mittleren (SE) absoluten Veränderungen der FVC zwischen Studienbeginn und Woche 12 betrugen -13,3 (17,4) ml bei den mit Nintedanib plus Pirfenidon behandelten Patienten (n = 48) im Vergleich zu -40,9 (31,4) ml bei Patienten, die nur Nintedanib erhielten (n = 44).

Andere chronische progredient fibrosierende interstitielle Lungenerkrankungen (ILDs)

Die klinische Wirksamkeit von Nintedanib wurde bei Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden ILDs in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase III-Studie (INBUILD) untersucht. Patienten mit IPF waren ausgeschlossen. Patienten mit klinisch diagnostizierter chronischer fibrosierender ILD wurden ausgewählt, wenn ihre HRCT-Aufnahme bedeutsame Fibrose (mehr als 10 % fibrotische Merkmale) ergab und sie klinische Anzeichen für eine Progression zeigten (definiert als FVC-Abnahme ≥ 10 %, FVC-Abnahme ≥ 5 % und < 10 % mit Verschlechterung der Symptomatik oder des Bildgebungsbefunds oder aber Verschlechterung der Symptomatik und des Bildgebungsbefunds, alle in den 24 Monaten oder einem kürzeren Zeitraum vor dem Screening). Die Patienten mussten eine FVC größer oder gleich 45 % des Sollwerts und eine DLCO von 30 % bis unter 80 % des Sollwerts aufweisen. Bei den Patienten musste außerdem trotz einer Behandlung, die für die einschlägige ILD des Patienten als in der klinischen Praxis angemessen beurteilt wurde, eine Krankheitsprogression vorliegen.

Insgesamt 663 Patienten wurden im Verhältnis 1:1 einer mindestens 52-wöchigen Behandlung mit Nintedanib 150 mg zweimal täglich oder entsprechendem Placebo randomisiert zugeordnet. Die mediane Exposition gegenüber Nintedanib über die gesamte Studie betrug 17,4 Monate und die mittlere Exposition gegenüber Nintedanib über die gesamte Studie 15,6 Monate. Die Randomisierung war nach der durch zentrale Auswerter beurteilten fibrösen Struktur im hochauflösenden Computertomogramm (HRCT) stratifiziert. Danach wurden 412 Patienten mit UIP (*usual interstitial pneumonia*)-ähnlicher fibröser Struktur im HRCT und 251 Patienten mit anderen fibrösen Strukturen im HRCT randomisiert. Für die Analysen in dieser Studie wurden zwei primäre Populationen festgelegt: alle Patienten (die Gesamtpopulation) sowie Patienten mit UIP-ähnlicher fibröser Struktur im HRCT. Patienten mit anderen fibrösen Strukturen im HRCT stellten die „komplementäre“ Population dar.

Der primäre Endpunkt war die jährliche Abnahme der forcierten Vitalkapazität (FVC, in ml) über 52 Wochen. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die absolute Veränderung des *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire* (K-BILD)-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen, die Zeit bis zur ersten akuten ILD-Exazerbation oder bis zum Tod über 52 Wochen sowie die Zeit bis zum Tod über 52 Wochen.

Die Patienten hatten ein mittleres (Standardabweichung [SD; Min-Max]) Alter von 65,8 (9,8; 27 – 87) Jahren und einen mittleren FVC-Sollwert von 69,0 % (15,6; 42 – 137). Die zugrundeliegenden klinischen ILD-Diagnosen in den in der Studie dargestellten Gruppen waren Überempfindlichkeitspneumonitis (26,1 %), autoimmune ILDs (25,6 %), idiopathische unspezifische interstitielle Pneumonie (18,9 %), nicht klassifizierbare idiopathische interstitielle Pneumonie (17,2 %) und andere ILDs (12,2 %).

Die INBUILD-Studie war weder dafür konzipiert noch darauf ausgelegt, Evidenzdaten für einen Nutzen von Nintedanib in spezifischen diagnostischen Subgruppen zu liefern. Einheitliche Wirkungen wurden in nach ILD-Diagnosen eingeteilten Subgruppen nachgewiesen. Die Erfahrungen mit Nintedanib bei sehr seltenen progredient fibrosierenden ILDs sind begrenzt.

Jährliche Rate der FVC-Abnahme
Die jährliche Rate der FVC-Abnahme (in ml) über 52 Wochen war bei Patienten unter Nintedanib im Vergleich zu Patienten unter Placebo um 107,0 ml signifikant reduziert (Tabelle 8), was einem relativen Behandlungseffekt von 57,0 % entspricht.

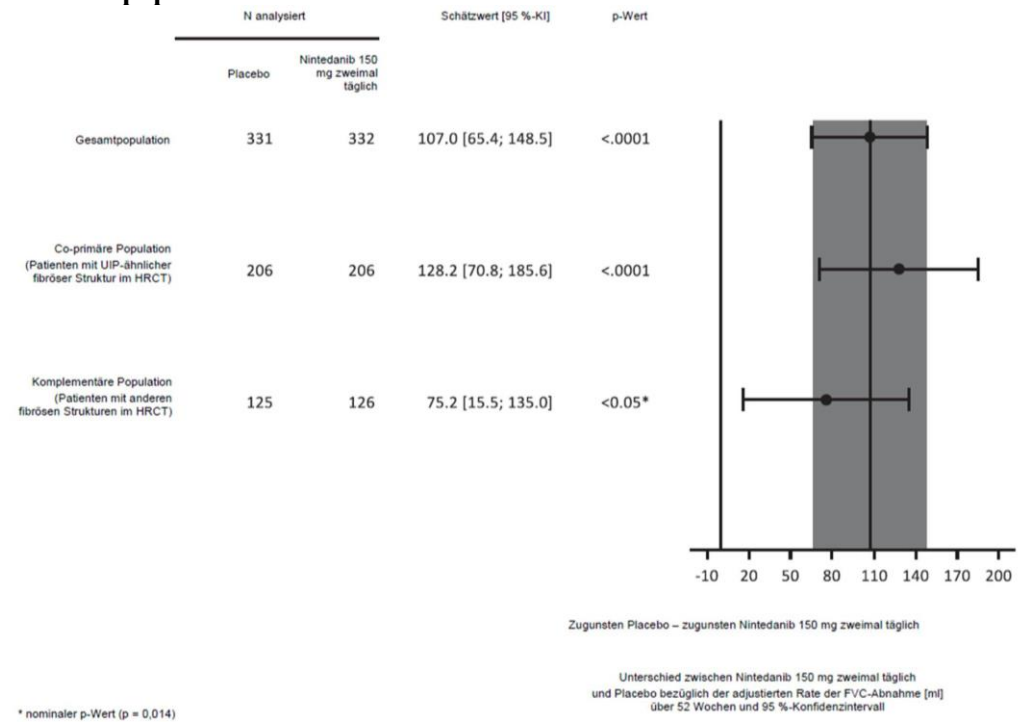
Tabelle 8: Jährliche Rate der FVC-Abnahme (ml) über 52 Wochen

	Placebo	Nintedanib 150 mg zweimal täglich
Anzahl der analysierten Patienten	331	332
Abnahmerate[1] (SE) über 52 Wochen	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Vergleich vs. Placebo		
Unterschied[1]		107,0
95 %-KI		(65,4; 148,5)
p-Wert		< 0,0001

[1] Basierend auf einem Regressionsmodell mit Zufallskoeffizient mit festen kategorischen Effekten für Behandlung, HRCT-Struktur, festen kontinuierlichen Zeiteffekten, FVC-Ausgangswert [ml] und unter Berücksichtigung von zeitbezogenen Behandlungseffekten und zeitbezogenen Ausgangseffekten

Vergleichbare Ergebnisse wurden in der co-primären Population von Patienten mit UIP-ähnlicher fibröser Struktur im HRCT beobachtet. Der Behandlungseffekt war in der komplementären Population von Patienten mit anderen fibrösen Strukturen im HRCT konsistent (p-Wert für den Effekt 0,2268) (Abbildung 2).

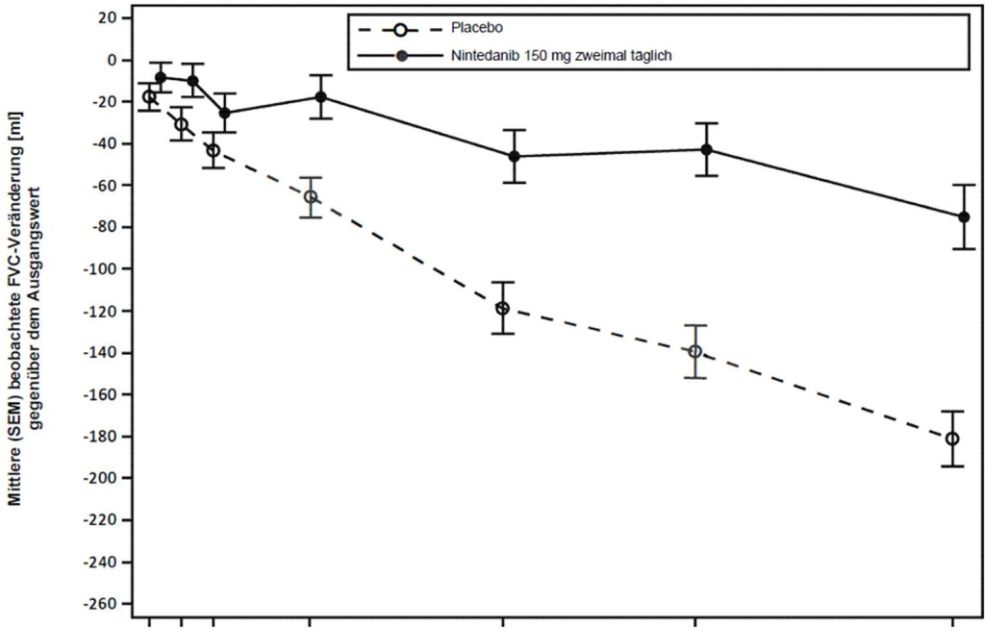
Abbildung 2: Forest-Plot der jährlichen Rate der FVC-Abnahme (ml) über 52 Wochen in den Patientenpopulationen



Die Ergebnisse der Wirkung von Nintedanib hinsichtlich der Reduzierung der Rate der jährlichen FVC-Abnahme wurden in allen präspezifizierten Sensitivitätsanalysen bestätigt, und die Ergebnisse in den präspezifizierten Wirksamkeits-Subgruppen nach Geschlecht, Altersgruppe, ethnischer Zugehörigkeit, FVC-Ausgangswert in Prozent des Sollwerts und ursprünglich zugrundeliegender klinischer ILD-Diagnose in den Behandlungsgruppen waren konsistent.

Abbildung 3 illustriert den zeitlichen Verlauf der FVC-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert für die Behandlungsgruppen.

Abbildung 3: Mittlere (SEM) beobachtete FVC-Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (ml) über 52 Wochen



Anzahl der Patienten	2 Wochen	4 Wochen	6 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	36 Wochen	52 Wochen
Placebo	325	326	325	320	311	296	274
Nintedanib 150 mg zweimal täglich	326	320	322	314	298	285	265

Darüber hinaus wurden positive Wirkungen von Nintedanib auf den adjustierten Mittelwert der absoluten Veränderung des FVC-Sollwerts in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert beobachtet. Der adjustierte Mittelwert der absoluten Veränderung des FVC-Sollwerts bis Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert war in der Nintedanib-Gruppe niedriger (-2,62 %) als in der Placebogruppe (-5,86 %). Der adjustierte mittlere Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 3,24 (95 %-KI: 2,09; 4,40; nominaler p-Wert < 0,0001).

FVC-Responder-Analyse

Der Anteil der FVC-Responder, definiert als Patienten mit einer relativen FVC-Abnahme von maximal 5 % des Sollwerts, war in der Nintedanib-Gruppe höher als in der Placebogruppe. Ähnliche Ergebnisse wurden in Analysen mit einem Schwellenwert von 10 % beobachtet (Tabelle 9).

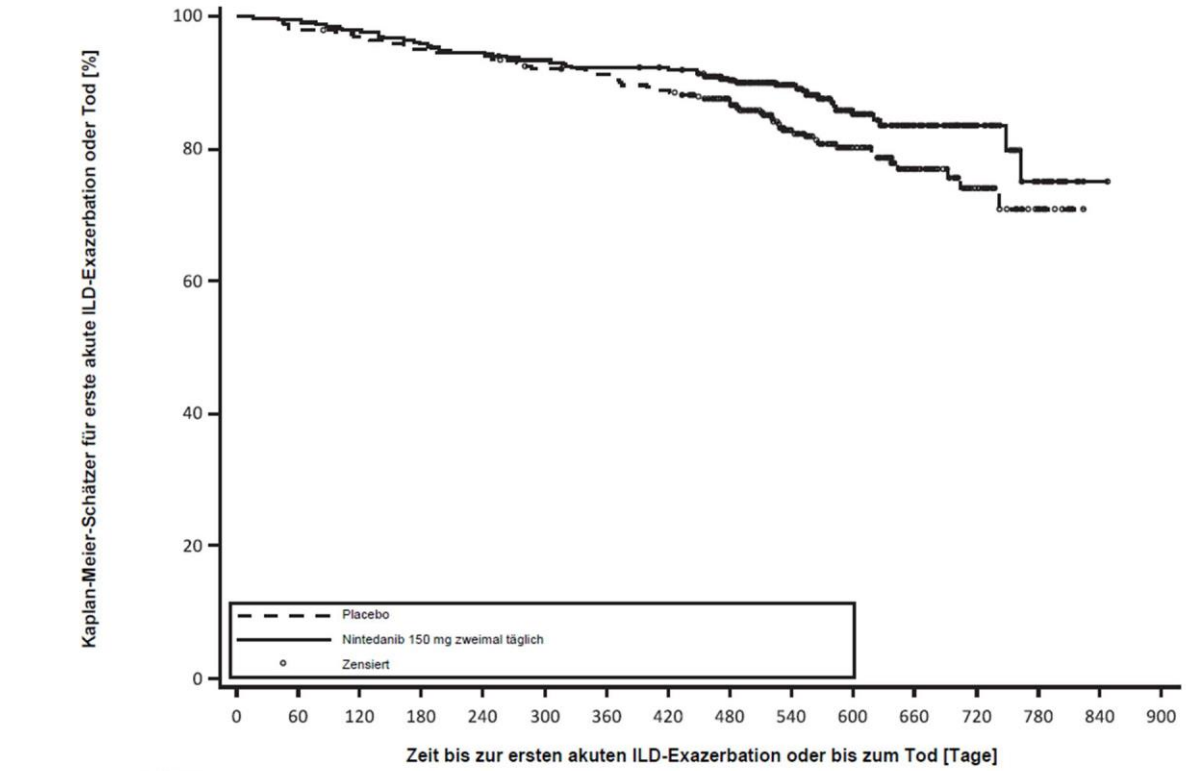
Tabelle 9: Anteil der FVC-Responder nach 52 Wochen in der INBUILD-Studie

	Placebo	Nintedanib 150 mg zweimal täglich
Anzahl der analysierten Patienten	331	332
5 % Schwellenwert		
Anzahl (%) der FVC-Responder[1]	104 (31,4)	158 (47,6)
Vergleich vs. Placebo		
Odds Ratio[2]		2,01
95 %-KI		(1,46; 2,76)
Nominaler p-Wert		< 0,0001
10 % Schwellenwert		
Anzahl (%) der FVC-Responder[1]	169 (51,1)	197 (59,3)
Vergleich vs. Placebo		
Odds Ratio[2]		1,42
95 %-KI		(1,04; 1,94)
Nominaler p-Wert		0,0268

[1] Responder sind Patienten mit relativer FVC-Abnahme von maximal 5 % oder 10 % des Sollwerts, je nach Schwellenwert und mit einer FVC-Bestimmung nach 52 Wochen (Patienten mit fehlenden Daten in Woche 52 wurden als Non-Responder eingestuft).
[2] Basierend auf einem logistischen Regressionsmodell mit dem FVC-Ausgangswert [% des Sollwerts] als kontinuierlicher Kovariate und der HRCT-Struktur als binärer Kovariate.

Zeit bis zur ersten akuten ILD-Exazerbation oder bis zum Tod
Über die gesamte Studie betrug der Anteil der Patienten mit mindestens einem Ereignis einer ersten akuten ILD-Exazerbation oder Tod in der Nintedanib-Gruppe 13,9 % und in der Placebogruppe 19,6 %. Die HR betrug 0,67 (95 %-KI: 0,46; 0,98; nominaler p-Wert = 0,0387), was auf eine Senkung des Risikos für eine erste akute ILD-Exazerbation oder Tod von 33 % bei Patienten unter Nintedanib verglichen mit Patienten unter Placebo hindeutet (Abbildung 4).

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Plot der Zeit bis zur ersten akuten ILD-Exazerbation oder bis zum Tod über die gesamte Studie



Überlebensanalyse
Das Sterberisiko war in der Nintedanib-Gruppe niedriger als in der Placebogruppe. Die HR betrug 0,78 (95 %-KI: 0,50; 1,21; nominaler p-Wert = 0,2594), was eine Senkung des Sterberisikos bei Patienten unter Nintedanib um 22 % verglichen mit Patienten unter Placebo erkennen ließ.

Zeit bis zur Progression (≥ 10 % absolute Abnahme des FVC-Sollwerts) oder bis zum Tod
In der INBUILD-Studie war das Progressionsrisiko (≥ 10 % absolute Abnahme des FVC-Sollwerts) bzw. Sterberisiko bei den mit Nintedanib behandelten Patienten reduziert. Der Anteil der Patienten mit einem Ereignis betrug in der Nintedanib-Gruppe 40,4 % und in der Placebogruppe 54,7 %. Die HR betrug 0,66 (95 %-KI: 0,53; 0,83; p = 0,0003), was auf eine Senkung des Progressionsrisikos (≥ 10 % absolute Abnahme des FVC-Sollwerts) bzw. Sterberisikos um 34 % bei den mit Nintedanib behandelten Patienten im Vergleich zu den Patienten unter Placebo hindeutet.

Lebensqualität
Die adjustierte mittlere Veränderung des K-BILD-Gesamtscores in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert betrug -0,79 Einheiten in der Placebogruppe und 0,55 in der Nintedanib-Gruppe. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen lag bei 1,34 (95 %-KI: -0,31; 2,98; nominaler p-Wert = 0,1115).

Der adjustierte Mittelwert der absoluten Veränderung des L-PF (*Living with pulmonary fibrosis*)-Symptomscores für den Bereich Dyspnoe in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert betrug in der Nintedanib-Gruppe 4,28 verglichen mit 7,81 in der Placebogruppe. Der adjustierte mittlere Unterschied zwischen den Gruppen lag bei -3,53 zugunsten von Nintedanib (95 %-KI: -6,14; -0,92; nominaler p-Wert = 0,0081). Der adjustierte Mittelwert der absoluten Veränderung des L-PF-

Symptomscores für den Bereich Husten in Woche 52 gegenüber dem Ausgangswert betrug in der Nintedanib-Gruppe -1,84 verglichen mit 4,25 in der Placebogruppe. Der adjustierte mittlere Unterschied zwischen den Gruppen lag bei -6,09 zugunsten von Nintedanib (95 %-KI: -9,65; -2,53; nominaler p-Wert = 0,0008).

Interstitielle Lungenerkrankung bei systemischer Sklerose (SSc-ILD)

Die klinische Wirksamkeit von Nintedanib wurde bei Patienten mit SSc-ILD in einer doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Phase III-Studie (SENSCIS) untersucht. Bei den Patienten wurde gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology/der European League Against Rheumatism für SSc von 2013 und einer in den vorangegangenen 12 Monaten angefertigten hochauflösenden Computertomografie (HRCT)-Aufnahme des Thorax eine SSc-ILD diagnostiziert. Insgesamt wurden 580 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 einer mindestens 52-wöchigen Behandlung mit Nintedanib 150 mg zweimal täglich oder einem entsprechenden Placebo randomisiert zugeordnet. 576 dieser Patienten wurden behandelt. Die Randomisierung war nach dem Status der Antikörper gegen Topoisomerasen (ATA) stratifiziert. Einzelne Patienten erhielten bis zu 100 Wochen lang die verblindete Prüfmedikation (mediane Nintedanib-Exposition 15,4 Monate; mittlere Nintedanib-Exposition 14,5 Monate).

Der primäre Endpunkt war die jährliche Abnahme der FVC über 52 Wochen. Die wichtigsten sekundären Endpunkte waren die absolute Veränderung des modifizierten *Rodnan-Skin*-Scores (mRSS) gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen sowie die absolute Veränderung im Gesamtscore des *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen.

75,2 % der Patienten in der Gesamtpopulation waren weiblich. Das mittlere (Standardabweichung [SD]; Min.-Max.) Alter betrug 54,0 (12,2; 20-79) Jahre. Insgesamt 51,9 % der Patienten wiesen eine diffuse kutane systemische Sklerose (SSc) und 48,1 % eine limitiert-kutane SSc auf. Die mittlere (SD) Zeit seit dem ersten Auftreten eines Non-Raynaud-Symptoms betrug 3,49 (1,7) Jahre. 49,0 % der Patienten erhielten zu Studienbeginn eine stabile Therapie mit Mycophenolat (46,5 % Mycophenolat- Mofetil, 1,9 % Mycophenolat-Natrium, 0,5 % Mycophenolsäure). Das Sicherheitsprofil war bei Patienten mit oder ohne Mycophenolat zu Studienbeginn vergleichbar.

Jährliche Rate der FVC-Abnahme
Die jährliche Rate der FVC-Abnahme (in ml) über 52 Wochen war bei den Patienten, die Nintedanib erhielten, im Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhielten, um 41,0 ml signifikant reduziert (Tabelle 10), was einem relativen Behandlungseffekt von 43,8 % entspricht.

Tabelle 10: Jährliche Rate der FVC-Abnahme (ml) über 52 Wochen

	Placebo	Nintedanib 150 mg zweimal täglich
Anzahl analysierter Patienten	288	287
Abnahmerate[1] (SE) über 52 Wochen	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Vergleich vs. Placebo		
Unterschied[1]		41,0
95 %-KI		(2,9, 79,0)
p-Wert		< 0,05

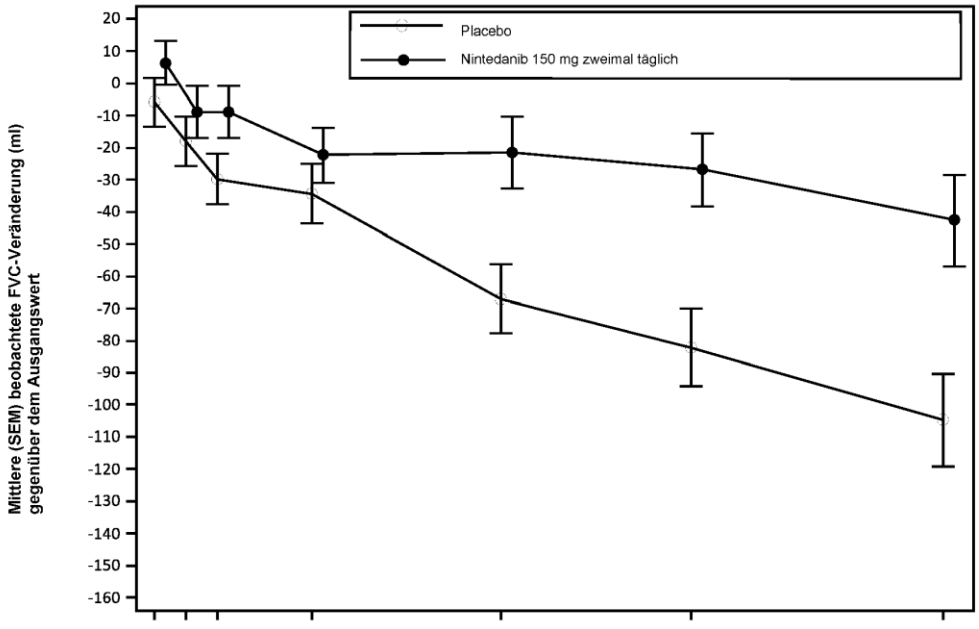
[1] Basierend auf einer Mehrebenenanalyse mit festen kategorischen Effekten für Behandlung, ATA-Status. Geschlecht, feste kontinuierliche Zeiteffekte, FVC-Ausgangswert (ml), Alter, Körpergröße und unter Berücksichtigung von zeitbezogenen Behandlungseffekten und zeitbezogenen Ausgangseffekten. Patientenspezifische Schnittpunkte und Zeiten wurden mit Zufallseffekten berücksichtigt. Messfehler innerhalb eines Patienten wurden mithilfe einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Matrix modelliert. Die Variabilität zwischen den Patienten wurde mithilfe einer Varianz-Kovarianz-Matrix mit Varianzkomponenten modelliert.

Die Wirkung von Nintedanib in Bezug auf die Reduktion der jährlichen Rate der FVC-Abnahme war in allen präspezifizierten Sensitivitätsanalysen ähnlich und in den präspezifizierten Subgruppen (z. B. Alter, Geschlecht, Anwendung von Mycophenolat) wurde keine Heterogenität festgestellt.

Außerdem wurden ähnliche Effekte auf andere Lungenfunktionsendpunkte beobachtet, z. B. die absolute Veränderung der FVC in ml gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen (Abbildung 5 und Tabelle 11) und die Rate der FVC-Abnahme in % des Sollwerts über 52 Wochen (Tabelle 12), welche die Wirkungen von Nintedanib auf die Verlangsamung der Progression der SSc-ILD ebenfalls untermauern. Darüber hinaus wiesen weniger Patienten in der Nintedanib-Gruppe eine absolute FVC-Abnahme um > 5 % des Sollwerts auf (20,6 % in der Nintedanib-Gruppe und 28,5 % in der Placebogruppe; OR = 0,65, p = 0,0287). Die relative FVC-Abnahme in ml um > 10 % war zwischen den beiden Gruppen vergleichbar (16,7 % in der Nintedanib-Gruppe und 18,1 % in der Placebo-Gruppe; OR = 0,91, p = 0,6842). In diesen Analysen wurden fehlende FVC-Werte nach 52 Wochen mit dem schlechtesten Wert des Patienten während der Behandlung ersetzt.

Eine exploratorische Analyse von Daten über bis zu 100 Wochen (maximale Behandlungsdauer in SENSCIS) deutete darauf hin, dass die behandlungsbedingte Wirkung von Nintedanib in Bezug auf eine Verlangsamung der Progression der SSc-ILD über 52 Wochen hinaus anhält.

Abbildung 5: Mittlere (SEM) beobachtete FVC-Veränderung (ml) gegenüber dem Ausgangswert über 52 Wochen



Anzahl der Patienten	2 Wochen	4 Wochen	6 Wochen	12 Wochen	24 Wochen	36 Wochen	52 Wochen
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanib 150 mg zweimal täglich	283	281	273	278	265	262	241

Tabelle 11: Absolute FVC-Veränderung (ml) gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen

	Placebo	Nintedanib 150 mg zweimal täglich
Anzahl analysierter Patienten	288	288
Mittlerer Ausgangswert (SD)	2.541,0 (815,5)	2.458,5 (735,9)
Mittlere[1] (SE) Veränderung gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Vergleich vs. Placebo		
Mittelwert[1]		46,4
95 %-KI		(8,1; 84,7)
p-Wert		< 0,05

[1] Basierend auf einem gemischten Modell mit wiederholten Messungen mit festen kategorischen Effekten für ATA-Status, Visite, visitenbezogene Behandlungseffekte, visitenbezogene Effekte auf die Ausgangswerte, Alter, Geschlecht und Körpergröße. Visite war die wiederholte Messung. Messfehler innerhalb eines Patienten wurden mithilfe einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Matrix modelliert. Der adjustierte Mittelwert beruhte auf sämtlichen mit dem Modell analysierten Patienten (nicht nur den Patienten mit Ausgangswert und Messung in Woche 52).

Tabelle 12: Jährliche Rate der FVC-Abnahme (% des Sollwerts) über 52 Wochen

	Placebo	Nintedanib 150 mg zweimal täglich
Anzahl analysierter Patienten	288	287
Abnahmerate[1] (SE) über 52 Wochen	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Vergleich vs. Placebo		
Unterschied[1]		1,15
95 %-KI		(0,09; 2,21)
p-Wert		< 0,05

[1] Basierend auf einer Mehrebenenanalyse mit festen kategorischen Effekten für Behandlung, ATA-Status, feste kontinuierliche Zeiteffekte, FVC-Ausgangswert (% des Sollwerts) und unter Berücksichtigung von zeitbezogenen Behandlungseffekten und zeitbezogenen Ausgangseffekten. Patientenspezifische Schnittpunkte und Zeiten wurden mit Zufallseffekten berücksichtigt. Messfehler innerhalb eines Patienten wurden mithilfe einer unstrukturierten Varianz-Kovarianz-Matrix modelliert. Die Variabilität zwischen den Patienten wurde mithilfe einer Varianz-Kovarianz-Matrix mit Varianzkomponenten modelliert.

Änderung des modifizierten Rodnan-Skin-Scores (mRSS) gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen

Der adjustierte Mittelwert der absoluten Veränderung des mRSS gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen war zwischen der Nintedanib-Gruppe (-2,17 [95 %-KI -2,69; -1,65]) und der Placebogruppe (-1,96 [95 %-KI -2,48; -1,45]) vergleichbar. Der adjustierte mittlere Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug -0,21 (95%-KI -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Änderung des Gesamtscores im St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen

Der adjustierte Mittelwert der absoluten Veränderung des SGRQ-Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert nach 52 Wochen war zwischen der Nintedanib-Gruppe (0,81 [95 %-KI -0,92; 2,55]) und der Placebogruppe (-0,88 [95 %-KI -2,58; 0,82]) vergleichbar. Der adjustierte mittlere Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug 1,69 (95 %-KI -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Überlebensanalyse

Die Mortalität im Verlauf der gesamten Studie war zwischen der Nintedanib-Gruppe (n = 10; 3,5 %) und der Placebogruppe (n = 9; 3,1 %) vergleichbar. Die Analyse der Zeit bis zum Tod im Verlauf der gesamten Studie ergab eine HR von 1,16 (95 %-KI 0,47; 2,84; p = 0,7535).

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 Nintedanib eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei IPF gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Nintedanib erreichte maximale Plasmakonzentrationen ca. 2-4 Std. nach oraler Gabe als Weichgelatinekapsel nach Nahrungsaufnahme (Bereich 0,5-8 Std.). Die absolute Bioverfügbarkeit einer 100 mg-Dosis betrug bei Probanden 4,69 % (90 %-KI: 3,615-6,078). Resorption und Bioverfügbarkeit werden durch Transportereffekte und einen erheblichen First-Pass-Effekt verringert. Die Exposition gegenüber Nintedanib stieg im Dosisbereich von 50-450 mg einmal täglich und 150-300 mg zweimal täglich dosisproportional an. *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 Dispositionskinetik. Nach intravenöser Infusion wurde ein hohes Verteilungsvolumen (Vss: 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 [^{14}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 Gesamtrückgewinnung (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/Nicht-Linearität
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_{max} und das 1,38-Fache für AUCτ. 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, Patienten mit anderen chronischen progredient fibrosierenden ILDs, Patienten mit SSc-ILD 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-Analysen ergaben moderate Auswirkungen auf die Nintedanib-Exposition, die von Alter, Körpergewicht und ethnischer Zugehörigkeit abhängig waren (siehe unten). 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 AUCτ,ss 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 an Kindern und Jugendlichen wurden nicht durchgeführt.

Körpergewicht
Es wurde eine inverse Korrelation zwischen Körpergewicht und der Nintedanib-Exposition beobachtet. Die AUCτ,ss 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 die mittlere Nintedanib-Exposition der Population bei chinesischen, taiwanesischen und indischen Patienten um 33-50 % und bei japanischen Patienten um 16 % höher, während es bei Koreanern um 16-22 % niedriger war (gemäß Körpergewicht

korrigiert). Daten von schwarzen Menschen waren sehr begrenzt, lagen jedoch im gleichen Bereich wie für Kaukasier.

Leberfunktionsstörung
In einer gezielten Einzeldosisstudie der Phase I war die Nintedanib-Exposition basierend auf C_{max} und AUC bei Probanden mit leichter Leberfunktionsstörung (Child Pugh A) im Vergleich zu gesunden Probanden 2,2-fach höher (90 %-KI 1,3-3,7 für C_{max} bzw.1,2-3,8 für AUC). Bei Probanden mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh B) war die Exposition im Vergleich zu gesunden Probanden basierend auf C_{max} 7,6-fach höher (90 %-KI 4,4-13,2) und basierend auf AUC 8,7-fach höher (90 %-KI 5,7-13,1). Probanden mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child Pugh C) wurden nicht untersucht.

Begleittherapie mit Pirfenidon
In einer speziellen Pharmakokinetik (PK)-Studie wurde die gleichzeitige Behandlung mit Nintedanib und Pirfenidon bei Patienten mit IPF untersucht. Gruppe 1 erhielt eine Einzeldosis von 150 mg Nintedanib vor und nach Eindosierung auf eine stabile Konzentration von 801 mg Pirfenidon dreimal täglich (n = 20 behandelte Patienten). Gruppe 2 erhielt eine dauerhafte Behandlung mit 801 mg Pirfenidon dreimal täglich, und das PK-Profil wurde bei diesen Patienten, vor und nach mindestens 7 Tagen der gleichzeitigen Gabe von zweimal täglich 150 mg Nintedanib, ermittelt (n = 17 behandelte Patienten). In Gruppe 1 betrugen die adjustierten Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte (90 %-Konfidenzintervall [KI]) 93 % (57 %-151 %) bzw. 96 % (70 %-131 %) für die C_{max} bzw. $AUC_{0\text{-}tz}$ von Nintedanib (n = 12 für den intraindividuellen Vergleich). Die adjustierten Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) in Gruppe 2 lagen bei 97 % (86 %-110 %) bzw. 95 % (86 %-106 %) für die $C_{max,ss}$ bzw. $AUC_{\tau,ss}$ von Pirfenidon (n = 12 für den intraindividuellen Vergleich).
Ausgehend von diesen Ergebnissen gibt es keine Hinweise auf eine relevante pharmakokinetische Arzneimittelwechselwirkung zwischen Nintedanib und Pirfenidon, wenn diese Wirkstoffe in Kombination verabreicht wurden (siehe Abschnitt 4.4).
Begleittherapie mit Bosentan
In einer speziellen PK-Studie wurde die gleichzeitige Behandlung mit Nintedanib und Bosentan bei gesunden Probanden untersucht. Die Probanden erhielten eine Einzeldosis von 150 mg Nintedanib vor und nach mehrfacher Gabe von 125 mg Bosentan zweimal täglich im *Steady State*. Die adjustierten Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) betrugen 103 % (86 %-124 %) bzw. 99 % (91 %-107 %) für die C_{max} bzw. $AUC_{0\text{-}tz}$ von Nintedanib (n = 13), was darauf hindeutet, dass die gleichzeitige Gabe von Nintedanib und Bosentan keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Nintedanib hatte.

Begleittherapie mit oralen hormonellen Kontrazeptiva
In einer speziellen PK-Studie erhielten weibliche Patienten mit SSc-ILD eine Einzeldosis einer Kombination aus 30 µg Ethinylestradiol und 150 µg Levonorgestrel vor und nach der zweimal täglichen Gabe von 150 mg Nintedanib über mindestens 10 Tage. Die adjustierten Verhältnisse der geometrischen Mittelwerte (90 %-KI) betrugen 117 % (108 %-127 %; C_{max}) bzw. 101 % (93 %-111 %; $AUC_{0\text{–}tz}$) für Ethinylestradiol und 101 % (90 %-113 %; C_{max}) bzw. 96 % (91 %-102 %; $AUC_{0\text{–}tz}$) für Levonorgestrel (n = 15), was darauf hindeutet, dass die gleichzeitige Gabe von Nintedanib keine nennenswerten Auswirkungen auf die Plasmaspiegel von Ethinylestradiol und Levonorgestrel hat.

Expositions-Wirkungs-Beziehung
Expositions-Wirkungs-Analysen bei Patienten mit IPF und anderen chronischen progredient fibrosierenden ILDs wiesen auf eine schwache Beziehung zwischen der Nintedanib-Plasmaexposition und erhöhten ALT- und/oder AST-Werten hin. Die tatsächlich verabreichte Dosis ist möglicherweise der bessere Prädiktor für das Risiko Diarrhoe jeglichen Schweregrads zu entwickeln, selbst wenn eine Plasmaexposition als risikobestimmender Faktor nicht ausgeschlossen werden konnte (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 waren Nebenwirkungen (z. B. Verdickung der Epiphysenfugen, Läsionen der Schneidezähne) meistens auf den Wirkmechanismus von Nintedanib (d. h. VEGFR-2 Inhibition) zurückzuführen. 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
Macrogol 400

Kapselhülle
Gelatine (E 441)
Lösung von partiell dehydratisiertem Sorbitol (Ph.Eur.) (E 420)
Glycerol (E 422)
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid -Hydrat (E 172)

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

Nintedanib Olpha 100 mg Weichkapseln sind in folgenden Packungsgrößen erhältlich:
- 30 x 1 Weichkapsel in perforierten oder nicht perforierten PET/Alu – Polyamid/Alu/PVC-Einzeldosis-Blistern.
- 60 x 1 Weichkapsel in perforierten oder nicht perforierten PET/Alu – Polyamid/Alu/PVC-Einzeldosis-Blistern.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Bei Kontakt mit dem Kapselinhalt sollten die Hände unverzüglich mit reichlich Wasser abgewaschen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Dieses Arzneimittel kann eine Gefahr für die Umwelt darstellen. Nintedanib darf nicht über das Abwasser oder den Hausmüll entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Akciju sabiedrība "Olpha"
Rūpnīcu iela 5
2114 OLAINE, OLAINES NOVADS
Lettland

Mittvertrieb:

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00 Prag 9
Tschechische Republik

8. ZULASSUNGSNUMMER

7015666.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

10. STAND DER INFORMATION

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig