

Ofev(nintedanib)使用说明书2014年第一版

批准日期： 2014年10月15日； 公司： 勃林格殷格翰制药公司

FDA 药品评价和研究中心药物评价 II 室副主任说：“对有特发性肺纤维化患者，一种严重，慢性肺病，Ofev 的批准扩展提供一种可得到新的治疗选择”。“提供卫生保健专业人员和患者有另外的治疗选择有助于能够根据患者需求决定适当医护”。本品快速通道，优先审评，孤儿产品，和突破性治疗指定。

http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205832s0001b1.pdf

处方资料重点

这些重点不包括安全和有效使用 OFEV 所需所有资料。请参阅 OFEV 完整处方资料。

OFEV®(nintedanib)胶囊，为口服使用

美国初次批准：2014

适应证和用途

OFEV 是一种激酶抑制剂适用为特发性肺纤维化(IPF)的治疗。(1)

剂量和给药方法

- (1) 推荐剂量：150 mg 每天2次间隔约12小时与食物服用。(2.2)
- (2) 考虑暂时剂量减低至100 mg，治疗中断，或终止为处理不良反应。(2.3, 5.1, 5.2, 6)
- (3) 治疗前，进行肝功能检验。(2.1, 5.1)

剂型和规格

胶囊：150 mg 和100 mg (3)

禁忌证

无

警告和注意事项

(1) 肝酶升高：用 OFEV 曾发生 ALT，AST，和胆红素升高。治疗前和期间监视 ALT，AST，和胆红素。可能需要暂时减低剂量或终止。(2.1，5.1)

(2) 胃肠道疾病：用 OFEV 曾发生腹泻，恶心，和呕吐。第一个征象用充分水化和止泻药(如，洛哌丁胺[loperamide])或抗吐药治疗患者。如尽管对症治疗严重腹泻，恶心，或呕吐持续终止 OFEV。(5.2)

(3) 胚胎胎儿毒性：应劝告育龄妇女对胎儿潜在危害和避免成为妊娠。(5.3)

(4) 曾报道动脉血栓栓塞事件。当治疗患者处于较高心血管风险包括已知冠状动脉疾病谨慎使用。(5.4)

(5) 曾报道出血事件。只有已知出血风险患者期望获益胜过潜在风险时使用 FEV。(5.5)

(6) 曾报道胃肠道穿孔。最近腹部手术治疗患者谨慎使用 OFEV。发生胃肠道穿孔患者终止 OFEV。只有有已知胃肠道穿孔风险如期望获益胜过潜在风险才使用 OFEV。(5.6)

不良反应

最常见不良反应($\geq 5\%$)是：腹泻，恶心，腹痛，呕吐，肝酶升高，食欲减退，头痛，体重减轻，和高血压。(6.1)

报告怀疑不良反应，联系勃林格殷格翰制药公司电话(800)542-6257或(800)459-9906TTY 或 FDA 电话1-800-FDA-1088或
www.fda.gov/medwatch.

药物相互作用

P-gp 和 CYP3A4抑制剂共同给药可能增加 nintedanib 暴露。密切监视患者对 OFEV 耐受性。(7.1)

特殊人群中使用

(1) 哺乳母亲：终止哺乳或终止药物，考虑药物对母亲重要性。(8.3)

(2) 肝受损：对有轻度肝受损患者监视不良反应和需要时考虑调整剂量或终止 OFEV。有中度或严重肝受损患者中不建议使用 OFEV。(8.6，12.3)

(3) 肾受损：未曾在有严重肾受损和肾病终末期患者研究 OFEV 的安全性和疗效。(8.7，12.3)

(4) 吸烟者：曾注意到吸烟者减低暴露可能改变 OFEV 疗效图形。(8.8)

完整处方资料

1 适应证和用途

OFEV 是适用为特发性肺纤维化 (IPF) 的治疗。

2 剂量和给药方法

2.1 OFEV 给予前检验

用 OFEV 开始治疗前进行肝功能检验 [见警告和注意事项 (5.1)]。

2.2 推荐剂量

OFEV 的推荐剂量是 150 mg 每天 2 次给予间隔约 12 小时。

OFEV 胶囊应与食物服用 [见临床药理学 (12.3)] 和用液体整吞。因为苦味不应咀嚼或压碎 OFEV 胶囊。不知道胶囊被咀嚼或压碎对 nintedanib 药代动力学的影响。

如丢失一剂 OFEV，应在下一次时间表服用下一剂。劝告患者不要弥补丢失剂量。不要超过推荐的最大每天剂量 300 mg。

2.3 由于不良反应剂量调整

除了对症治疗，如适用，OFEV 不良反应的处理可能需要减低剂量或暂时中断直至特异性不良反应解决至允许继续治疗的水平。OFEV 治疗可在完全剂量恢复 (150 mg 每天 2 次)，或在减低剂量 (100 mg 每天 2 次)，随后可增加至完整剂量。如一例患者不能耐受 100 mg 每天 2 次，终止用 OFEV 治疗 [见警告和注意事项 (5.1, 5.2, 5.4, 5.6) 和不良反应 (6.1)]。

对肝酶升高可能需要剂量调整或中断。对天门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 或丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 正常上限 (ULN) >3 倍至 <5 倍无严重肝损伤征象，中断治疗或减低 OFEV 至 100 mg 每天 2 次。一旦肝酶已恢复至基线值，可能在减低剂量 (100 mg 每天 2 次) 再次引入用 OFEV 治疗，随后可增加至完整剂量 (150 mg 每天 2 次) [见警告和注意事项 (5.1) 和不良反应 (6.1)]。对 AST 或 ALT 升高 ULN >5 倍或 >3 倍 ULN 与严重肝损伤特征或症状终止 OFEV。

3 剂型和规格

150 mg 胶囊：棕色，不透明，椭圆形，软胶囊印有黑色勃林格殷格翰公司标志和“150”。

100 mg 胶囊：桃色，不透明，椭圆形，软胶囊印有黑色勃林格殷格翰公司标志和“100”。

4 禁忌证

无。

5 警告和注意事项

5.1 肝酶升高

未曾在有中度 (Child Pugh B) 或严重 (Child Pugh C) 肝受损患者中研究 OFEV 的安全性和疗效。在有中度或严重肝受损患者建议不用 OFEV 治疗 [见特殊人群中使用 (8.6) 和临床药理学 (12.3)]。

在临床试验中，给予 OFEV 伴随肝酶升高 (ALT, AST, ALKP, GGT)。随剂量调整或中断肝酶增加是可逆和不伴随肝损伤临床特征或症状。有 ALT 和/或 AST 升高大多数 (94%) 患者已升高 <5 倍 ULN。给予 OFEV 还伴随胆红素升高。有胆红素升高患者大多数 (95%) 已升高 <2 倍 ULN [见特殊人群中使用 (8.6) 和临床药理学 (12.3)]。

用 OFEV 治疗前进行肝功能检验 (ALT, AST, 和胆红素)，每月共3个月，和其后每3个月，和临床上指示时。对肝酶升高可能需要调整剂量或中断 [见剂量和给药方法 (2.1, 2.3)]。

5.2 胃肠道疾病

腹泻 用 OFEV 和安慰剂治疗患者，腹泻是报道的最频胃肠道事件分别62% 相比较18% [见不良反应 (6.1)]。在大多数患者中，事件为轻至中度强度和发生在治疗头3个月内。在用 OFEV 治疗患者11%与安慰剂治疗患者0 比较腹泻导致永久剂量减低。腹泻导致5%患者终止 OFEV 与之比较安慰剂治疗患者<1%。

有腹泻不良反应患者可能需要剂量调整或治疗中断。在第一征象时用适当水化和止泻药物 (如，洛哌丁胺) 治疗腹泻，和如腹泻继续考虑中断治疗 [见剂量和给药方法 (2.3)]。可能在完整剂量 (150 mg 每天2次) 恢复 OFEV 治疗，或在减低剂量 (100 mg 每天2次) 恢复随后可增加至完整剂量。如腹泻尽管对症治疗持续严重，终止用 OFEV 治疗。

恶心和呕吐 用 OFEV 和安慰剂治疗患者分别报道恶心24%相比7%和报道呕吐12%相比3% [见不良反应 (6.1)]。在大多数患者中，这些事件是轻至中度强度。恶心导致2% OFEV 患者终止。呕吐导致1%患者终止 OFEV。

对恶心或呕吐持续尽管支持适当医护包括镇-吐治疗，可能需要剂量减低或治疗中断 [见剂量和给药方法 (2.3)]。OFEV 治疗可能在完整剂量恢复 (150 mg 每天2次)，或在减低剂量恢复 (100 mg 每天2次)，随后可能增加至完整剂量。如严重恶心或呕吐没有解决，终止治疗用 OFEV。

5.3 胚胎胎儿毒性

当 OFEV 给予一例妊娠妇女可能致胎儿危害。在大鼠和兔中在小于和接近在成年中最大推荐人剂量 (MRHD) 5 倍 (在 AUC 基础上大鼠和兔在口服剂量分别) Nintedanib 是致畸胎性和致胚胎胎儿死亡。如在妊娠期间使用 OFEV，或如在服用 OFEV 时患者成为妊娠，应忠告患者对胎儿潜在危害。育龄妇女应被忠告接受用 OFEV 治疗时避免成为妊娠和治疗期间和末次剂量 OFEV 后至少 3 个月使用适当避孕 [见特殊人群中使用 (8.1)]。

5.4 动脉血栓栓塞事件

服用 OFEV 患者曾报道动脉血栓栓塞事件。在临床试验中，用 OFEV 治疗患者报道动脉血栓栓塞事件 2.5% 和安慰剂治疗患者 0.8%。心肌梗死是动脉血栓栓塞事件最常见不良反应，OFEV-治疗患者发生 1.5% 与之比较安慰剂治疗患者 0.4%。

当治疗患者处于较高心血管风险包括已知冠状动脉疾病谨慎使用。发生急性心肌梗死特征或症状患者中考虑中断治疗。

5.5 出血的风险

根据作用机制 (VEGFR 抑制作用)，OFEV 可能增加出血的风险。在临床试验中，用 OFEV 治疗患者报道出血事件 10% 和用安慰剂治疗患者 7%。

只有已知出血的风险患者如期望获益胜过潜在风险才使用 OFEV。

5.6 胃肠道穿孔

根据作用机制，OFEV 可能增加胃肠道穿孔风险。在临床试验中，用 OFEV 治疗患者报道胃肠道穿孔 0.3% 与之比较安慰剂治疗患者 0 例。

最近有腹部手术治疗患者谨慎使用。发生胃肠道穿孔患者终止 OFEV 治疗。只有已知胃肠道穿孔患者如期望获益胜过潜在风险才使用。

6 不良反应

在说明书其他节内更详细讨论以下不良反应：

- 肝酶和胆红素升高 [见警告和注意事项 (5.1)]
- 胃肠道疾病 [见警告和注意事项 (5.2)]
- 胚胎胎儿毒性 [见警告和注意事项 (5.3)]
- 动脉血栓栓塞事件 [见警告和注意事项 (5.4)]

- 出血的风险[见警告和注意事项(5.5)]

- 胃肠道穿孔[见警告和注意事项(5.6)]

6.1 临床试验经验

因为临床试验是在广泛不同情况下进行的，临床试验观察到不良反应率不能与另一种药临床试验发生率直接比较而且可能不反映实践中观察到的发生率。

在临床试验中在超过1000例特发性肺纤维化[IPF]患者与超过200例患者暴露于 OFEV 共2年以上评价 OFEV 的安全性。

在三项随机化，双盲，安慰剂-对照，52-周试验中研究 OFEV。在2期(研究1)和3期(研究2和3)试验，723例有 IPF 患者接受 OFEV 150 mg 每天2次和508例患者接受安慰剂。对用 OFEV 治疗患者和11个月对用安慰剂治疗患者暴露的中位时间是10个月。受试者年龄范围从42至89岁(中位年龄67岁)。大多数患者是男性(79%)和高加索人(60%)。

用 OFEV 治疗患者中最频报道严重不良反应，较多于安慰剂，是气管炎(1.2%相比0.8%)和心肌梗死(1.5%相比0.4%)。用 OFEV 治疗患者最常见不良事件导致死亡，较多于安慰剂是肺炎(0.7%相比0.6%)，肺恶性肿瘤(0.3%相比0%)，和心肌梗死(0.3%相比0.2%)。OFEV-治疗患者报道预先确定的主要不良心血管事件类别(MACE)包括心肌梗死，致死性事件0.6%和安慰剂治疗患者1.8%。

OFEV-治疗患者16%被报道不良反应导致永久剂量减低和安慰剂治疗患者1%。用 OFEV 治疗患者最频不良反应导致永久剂量减低为腹泻(11%)。

OFEV-治疗患者21%报道不良反应导致终止和安慰剂治疗患者15%。OFEV-治疗患者中导致终止的最频不良反应是腹泻(5%)，恶心(2%)，和食欲减退(2%)。

表1中列出最常见发生率 $\geq 5\%$ 和 OFEV 比安慰剂治疗组更频不良反应。

表 1 在研究 1, 2, 和 3 中发生 ≥5% OFEV-治疗患者和比安慰剂更常见的不良反应

不良反应	OFEV, 150 mg n=723	安慰剂 n=508
胃肠道疾病		
腹泻	62%	18%
恶心	24%	7%
腹痛 ^a	15%	6%
呕吐	12%	3%
肝胆疾病		
肝酶升高 ^b	14%	3%
代谢和营养疾病		
食欲减退	11%	5%
神经系统疾病		
头痛	8%	5%
调查		
体重减轻	10%	3%
血管疾病		
高血压 ^c	5%	4%

^a 包括腹痛, 上腹痛, 下腹痛, 胃肠道痛和腹部压痛。

^b 包括γ-谷氨酸转移酶升高, 肝酶增加, 谷丙转氨酶升高, 谷草转氨酶升高, 肝功能异常, 肝功能检验异常, 转氨酶升高, 血碱性磷酸酶升高, 谷丙转氨酶异常, 谷草转氨酶异常, 和 γ-谷氨酸转移酶异常。

^c 包括高血压, 血压升高, 高血压危象, 和高血压性心脏病。

此外, 用 OFEV 治疗患者报道甲状腺功能减退症, 较多于安慰剂(1.1%相比0.6%)。

7 药物相互作用

7.1 P-糖蛋白(P-gp)和 CYP3A4抑制剂和诱导剂

Nintedanib 是 P-gp 和, 至次要程度, CYP3A4的底物[见临床药理学(12.3)]。与口服剂量的一种 P-gp 和 CYP3A4抑制剂, 酮康唑[ketoconazole]共同给药, 对 nintedanib 暴露增加60%。OFEV 与 P-gp 和 CYP3A4抑制剂同时使用(如, 红霉素[erythromycin])对 nintedanib 暴露可能增加[见临床药理学(12.3)]。在这类情况中, 应严密监视患者 OFEV 耐受性。不良反应的处理可能需要中断, 剂量减低, 或终止用 OFEV 治疗[见剂量和给药方法(2.3)]。

与口服剂量一种 P-gp 和 CYP3A4诱导剂共同给药, 利福平[rifampicin], 对 nintedanib 暴露减低50%。OFEV 应避免与 P-gp 和 CYP3A4诱导剂的同时使用(如, 卡马西平[carbamazepine], 苯妥英钠[phenytoin], 和圣约翰草[St. John's wort])因为这些药物可能减低对 nintedanib 的暴露[见临床药理学(12.3)]。

7.2 抗凝血药

Nintedanib 是一种 VEGFR 抑制剂, 和可能增加出血的风险。对完全抗凝治疗密切监视患者出血和必要时调整抗凝治疗[见警告和注意事项(5.5)]。

8 特殊人群中使用

8.1 妊娠

妊娠类别 D[见警告和注意事项(5.3)]

OFEV 当给予妊娠妇女可能致胎儿危害。如妊娠期间使用 OFEV，或如服用 OFEV 时患者 成为妊娠，应忠告患者对胎儿潜在危害。应忠告接受用 OFEV 治疗育龄妇女避免妊娠。

在动物生殖毒性研究中，成年中最大推荐人用剂量(MRHD) (在一个血浆 AUC 基础上在大鼠和兔在产畜口服 nintedanib 剂量分别2.5和15 mg/kg/day)在大鼠和兔在小于和约5倍致胚胎胎儿死亡和致畸胎作用。畸形包括血管，泌尿生殖，和骨骼系统异常。血管异常包括丢失或增加主要血管。骨骼异常包括胸，腰和尾脊椎骨异常(如，半椎体，丢失，或不对称骨化)，肋骨(双歧或融合)，和胸骨(融合，分裂，或单边骨化)。在有些胎儿中，在泌尿生殖系统中丢失器官。在兔中，观察到胎儿性比值显著变化(雌:雄比值约71%:29%) 在成年 MRHD 约15倍(在 AUC 基础上为产畜口服剂量60 mg/kg/day)。在产后头4天当母畜暴露小于 MRHD(在 AUC 基础上在产畜 口服剂量10 mg/kg/day)，Nintedanib 减低产后大鼠幼崽活力。

8.3 哺乳母亲

Nintedanib 和/或其代谢物被排泄至哺乳大鼠乳汁。哺乳大鼠乳汁和血浆有相似浓度的 nintedanib 和其代谢物。Nintedanib 和/或其代谢物可能排泄至人乳汁。没有 OFEV 对喂乳婴儿的影响的人研究。因为哺乳婴儿来自 OFEV 严重不良反应潜能，应做出决策是否终止哺乳或终止药物，考虑药物对母亲重要性。

8.4 儿童使用

尚未确定在儿童患者中安全性和有效性。

8.5 老年人使用

在 OFEV 的2和3期临床研究受试者总数中60.8%是65和以上，而16.3%是75和以上。在3期研究中，未观察到65和以上受试者和较年轻受试者间未观察到有效性总体差别；未观察到65和以上或75和以上受试者和较年轻受试者间安全性中总体差别，但不能除外有些老年个体敏感性较大。

8.6 肝受损

Nintedanib 是主要地通过胆/粪排泄(>90%)消除[见临床药理学(12.3)]。没有专门在有肝受损患者进行药代动力学(PK)研究。对 with 轻度肝受损

(Child Pugh A) 患者监视不良反应和需要时考虑调整剂量或终止 OFEV。在有肝受损被分类为 Child Pugh B 或 C 患者未曾进行 nintedanib 的安全性和疗效研究。因此，不建议用 OFEV 治疗有中度 (Child Pugh B) 和严重 (Child Pugh C) 肝受损患者 [见警告和注意事项 (5.1)]。

8.7 肾受损

根据一项单次-剂量研究，通过肾被排泄 nintedanib 小于总剂量的1% [见临床药理学 (12.3)]。在有轻至中度肾受损患者无需调整起始剂量。未曾在有严重肾受损 (<30 mL/min CrCl) 和肾病终末期患者研究 nintedanib 的安全性，疗效，和药代动力学。

8.8 吸烟者

吸烟伴随对 OFEV 暴露减低 [见临床药理学 (12.3)]，可能改变 OFEV 疗效图形。用 OFEV 治疗前鼓励患者停止吸烟和当使用 OFEV 避免吸烟。

10 药物过量

在试验中，1例患者意外地暴露于剂量600 mg 每天总共21天。发生一个非-严重不良事件(鼻咽炎)和在不正确给药阶段解决，没有其他报道的事件发作。在肿瘤学研究报道2例患者过量被暴露于最大600 mg 每天2次共直至8天。报道的良事件是与存在的 OFEV 安全性图形一致。两例患者恢复。在过量病例中，中断治疗和适宜时开始一般支持措施。

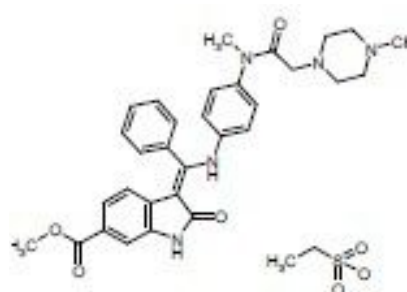
11 一般描述

OFEV 胶囊含 nintedanib，一种激酶抑制剂 [见作用机制 (12.1)]。

Nintedanib 以乙磺酸钠盐 (乙磺酸盐) 存在，化学名

1H-Indole-6-carboxylic acid,

2,3-dihydro-3-[[[4-[methyl[(4-methyl-1-piperazinyl)acetyl]amino]phenyl]amino]phenylmethylene]-2-oxo-, methyl ester, (3Z)-, ethanesulfonate (1:1).



Nintedanib 乙磺酸盐是一种亮黄色粉有经验式 $C_{31}H_{33}N_5O_4 \cdot C_2H_6O_3S$ 和分子量 649.76 g/mol。

为口服给予 OFEV 胶囊可得到2个剂量强度含100 mg 或150 mg 的 nintedanib(分别等同于120.40 mg 或180.60 mg nintedanib 乙磺酸钠盐)。OFEV 的无活性成如下：填充材料：甘油三酯，硬脂肪，卵磷脂。胶囊壳：明胶，甘油，氧化钛 e，氧化铁红，黄色三氧化二铁，黑色墨汁。

12 临床药理学

12.1 作用机制

Nintedanib 是一种小分子抑制多种受体酪氨酸激酶 (RTKs) 和非-受体酪氨酸激酶 (nRTKs)。Nintedanib 抑制以下 RTKs：血小板衍生生长因子受体 (PDGFR) α 和 β ，成纤维细胞生长因子受体 (FGFR) 1-3，血管内皮生长因子受体 (VEGFR) 1-3，和 Fms-样酪氨酸激酶-3 (FLT3)。它们之中，FGFR，PDGFR，和 VEGFR 与特发性肺纤维化 [IPF] 发病机制有牵连。Nintedanib 与这些受体的腺苷三磷酸 (ATP) 结合竞争性结合和阻断代表 IPF 病理机制至关重要成纤维细胞增殖，迁移和转化的细胞内信号。此外，nintedanib 抑制以下 nRTKs：Lck，Lyn 和 Src 激酶。不知道 FLT3 和 nRTK 抑制作用对 IPF 疗效的贡献。

12.2 药效动力学

心脏电生理学

在一项肾细胞癌患者研究中，记录 QT/QTc 测量和显示单次口服剂量200 mg nintedanib 以及多次口服剂量200 mg nintedanib 给予每天2次共15天不延长 QTcF 间期。

12.3 药代动力学

健康志愿者，有 IPF 患者，和癌症患者中 nintedanib 的 PK 性质相似。Nintedanib PK 是线性。随着剂量增加(剂量范围50至450 mg 每天1次和150至300 mg 每天2次)nintedanib 暴露显示剂量正比例性。在有 IPF 患者中多次给药对 AUC 积蓄为1.76-倍。给药后一周实现稳态血浆浓度。Nintedanib 谷浓度维持稳定一年以上。Nintedanib 的 PK 中个体间变异性为中度至高(标准 PK 参数的变异系数范围30%至70%)，个体内变异性低至中度(变异系数低于40%)。

吸收

作为软明胶胶囊在进食条件下口服给药后约2至4小时 Nintedanib 到达最大血浆浓度。在健康志愿者中100 mg 剂量的绝对生物利用度为4.7%(90% CI: 3.62至6.08)。通过转运蛋白效应和实质上首过代谢吸收和生物利用度被减低。

在食物摄取后，与空腹条件给予比较 nintedanib 暴露增加约20%(90% CI:

95.3%至152.5%)和吸收延迟(空腹中位 t_{max}: 2.00小时; 进食: 3.98小时), 不管食物类型。

分布

Nintedanib 遵循两相处置动力学。静脉输注后, 观察到一个高分布容积大于机体总容量 (V_{ss}: 1050 L)。

Nintedanib 在人血浆中体外蛋白结合是高, 有结合分量97.8%。血清白蛋白被认为是主要的结合蛋白。Nintedanib 优先分布在血浆有血与血浆比值0.87。

消除

在有特发性肺纤维化[IPF]患者中 nintedanib 的有效半衰期为9.5小时 (gCV 31.9%)。静脉输注后血浆总清除率是高 (CL: 1390 mL/min; gCV 28.8%)。在口服后48小时内未变化药物的尿排泄约剂量的0.05%和静脉给予后约剂量的1.4%; 肾清除率为20 mL/min。

代谢

对 nintedanib 常见的代谢反应是被酯酶水解裂解导致游离酸部分 BIBF 1202。BIBF 1202随后被 UGT 酶, 称为 UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, 和 UGT 1A10葡萄糖醛酸化至 BIBF 1202葡萄糖醛酸。Nintedanib 只有次要程度生物转化是 CYP 通路组成, 有 CYP 3A4是牵连的主要酶。在人吸收, 分布, 代谢和消除研究中在血浆中没有检测到主要的 CYP-依赖代谢物。在体外, CYP-依赖代谢占约5%与之比较酯裂解约25%。

排泄

口服给予[¹⁴C] nintedanib 后药物相关放射性消除的主要途径是通过粪/胆排泄(剂量的93.4%), 和大多数 OFEV 是以 BIBF 1202被排泄。肾排泄对总清除的贡献是低(剂量的0.65%)。在给药后4天内总回收被认为完全 (above 90%以上)。

特殊人群

年龄, 体重, 和性别

根据群体 PK 分析, 年龄和体重与 nintedanib 暴露相关。但是, 它们对暴露影响不足于用剂量调整。性别对 nintedanib 暴露无影响。

肾受损

根据来自933例 IPF 患者数据的一项群体 PK 分析, 轻度 (CrCl: 60至90 mL/min; n=399)或中度 (CrCl: 30至60 mL/min; n=116)肾受损不影响

nintedanib 的暴露。严重肾受损 (CrCl 低于 30 mL/min) 数据有限。

肝受损

没有在有肝受损患者中进行专门 PK 研究。因为 nintedanib 主要经胆/粪排泄 (>90%) 消除，肝受损可能增加血浆 nintedanib 浓度。临床研究排除 AST 或 ALT 大于 ULN 1.5 倍的患者。患者有总胆红素大于 ULN 1.5 倍也被排除。因此，对有轻度肝受损患者需要时监视不良反应和考虑剂量调整或终止 OFEV。

吸烟者

在群体 PK 分析中，在当时吸烟者与以前-和从未-吸烟者比较 nintedanib 的暴露较低 21%。影响不足充分以保证调整剂量。

药物相互作用研究

Nintedanib 影响其他药物潜能

在一项多次给药研究中评价 nintedanib 共同给药对吡非尼酮 [pirfenidone] AUC 和 C_{max} 的影响。Nintedanib 对吡非尼酮的暴露没有影响。

在体外研究中，nintedanib 被显示不是 OATP-1B1，OATP-1B3，OATP-2B1，OCT-2，或 MRP-2 的抑制剂。体外研究还显示 nintedanib 对 OCT-1，BCRP，和 P-gp 有弱抑制性潜能；这些发现被认为是低临床相关性。Nintedanib 和其代谢物，BIBF 1202 和 BIBF 1202 葡萄糖醛酸结合物，在体外不抑制或诱导 CYP 酶。

其他药物影响 Nintedanib 的潜能

Nintedanib 是 P-gp，至次要程度，CYP3A4 的底物。在一项专门药物-药物相互作用研究中与 P-gp 和 CYP3A4 抑制剂，酮康唑，共同给药对 nintedanib 暴露基于 AUC 增加 1.61-倍和基于 C_{max} 为 1.83-倍。在一项用 P-gp 和 CYP3A4 诱导剂，利福平药物-药物相互作用研究，与利福平共同给药与单独 nintedanib 给药比较，对 nintedanib 暴露基于 AUC 减低至 50.3% 和基于 C_{max} 减低至 60.3%。

根据一项在日本特发性肺纤维化 [IPF] 患者做多次给药研究，吡非尼酮共同给药与单独 nintedanib 比较对 nintedanib 暴露基于 AUC 减低至 68.3% 和基于 C_{max} 至 59.2%。

Nintedanib 显示一种 pH-依赖溶解度图形，在酸性 pH < 3 增加溶解度。但是，在临床试验中，与质子泵抑制剂或组胺 H₂ 拮抗剂共同给药没有影响 nintedanib 的暴露 (谷浓度)。

在体外研究中，显示 nintedanib 不是 OATP-1B1，OATP-1B3，OATP-2B1，OCT-2，MRP-2，或 BCRP 的底物。体外研究还显示 nintedanib 是 OCT-1 底物；这些发现被认为是低临床相关。

13 非临床毒理学

13.1 癌发生，突变发生，生育力受损

在大鼠和小鼠2年口服 nintedanib 致癌性研究未揭示致癌性潜能任何证据。在大鼠和小鼠 Nintedanib 剂量分别至10和30 mg/kg/day。这些剂量是在血浆药物 AUC 基础上人小于 MRHD 约 4倍。

在体外细菌回复突变试验，小鼠淋巴瘤细胞正向突变试验，和体内大鼠微核试验，Nintedanib 对遗传毒性为阴性。

在大鼠中，在暴露水平人 MRHD(在 AUC 基础上口服剂量100 mg/kg/day)约3倍 nintedanib 减低雌性生育力。效应包括再吸收增加和植入后丢失，和妊娠指数减低。在大鼠和小鼠慢性毒性研究观察到卵巢黄体数和大小变化。只在暴露约等于 MRHD(在 AUC 基础上口服剂量20 mg/kg/day)观察到有再吸收雌性数增加。在大鼠中在暴露水平约 MRHD (在 AUC 基础上口服剂量100 mg/kg/day)3 倍，Nintedanib 对雄性生育力没有影响。

14 临床研究

曾在 2 项 2 期(研究1)和 2 项 3 期(研究2和3)，在 1231 例有特发性肺纤维化 [IPF] 患者中研究 OFEV 的临床疗效。这些是随机化，双盲，安慰剂-对照研究比较用 OFEV 150 mg 每天2次与安慰剂治疗共52周。

研究2和3设计相同。研究1是非常相似设计。患者以3:2比值(对研究11:1)被随机化至或 OFEV 150 mg 或安慰剂每天2次共52周。研究1还包括其他治疗臂(50 mg 每天，50 mg 每天2次，和100 mg 每天2次)没有进一步讨论。主要终点是用力肺活量(FVC)年下降率。至首次急性 IPF 加重时间是在研究2和3一个关键次要终点和在研究1一个次要终点。在所有研究中 FVC 预测百分率从基线变化和生存是另加次要终点。

患者被要求有特发性肺纤维化 [IPF] (ATS/ERS/JRS/ALAT 标准) 诊断共 <5 年。诊断是根据放射学和，如适用，组织病理学确证集中审理。患者被要求是 ≥40 岁有预测的用力肺活量 [FVC] ≥50%和预测的一氧化碳扩散容量 (DLCO，对血红蛋白校正) 30%至79%。患者有相关气道阻塞(即，预支气管扩张 [pre-bronchodilator] FEV1/FVC <0.7) 或，研究者的选择，排除研究期间可能接受肺移植(正在被列入肺移植名单对纳入是可接受的)。研究排除 ALT，AST，或胆红素 ULN 的 >1.5 倍患者，有已知出血风险或容易出血患者，接受全量抗凝治疗患者，和有近期心肌梗死或卒中病史患者。如他们在8周内接受其他研究治疗，硫唑嘌呤 [azathioprine]，环磷酰胺 [cyclophosphamide]，或环孢霉素 A 患者，或2周内 n-乙酰半胱

氨酸[n-acetyl cysteine]和泼尼松[prednisone](>15 mg/day 或等同物)也被排除进入这项试验。患者多数是高加索人(60%)或亚裔(30%)和男性(79%)。患者有均数年龄67岁和预测的均数 FVC 百分率 80%。

用力肺活量[FVC]年下降率

根据随机变异系数模型对性别，身高，和年龄校正，FVC(mL)年下降率证实接受 OFEV 患者与接受安慰剂患者比较统计显著减低。在所有 3项研究对 FVC 治疗效应一致。对各个研究结果见表2 。

表 2 在研究 1, 2, 和 3 中用力肺活量 FVC(mL)年下降率 ^a

	研究 1		研究 2		研究 3	
	OFEV 150mg 每天2次	安慰剂	OFEV 150 mg 每天2次	安慰剂	OFEV 150 mg 每天2次	安慰剂
被分析患者数	84	83	309	204	329	219
跨越52 周下降率 ^a	-60	-191	-115	-240	-114	-207
与安慰剂比较差别 ^b	131		125		94	
95% CI	(27, 235)		(78, 173)		(45, 143)	

^a 研究 1 随机化组；研究 2 和 3 被治疗组 ； ^b 根据随即变异系数模型估算

图1显示对研究2两治疗组随时间从基线变化。当观察的均数 FVC 从基线变化对时间作图在贯穿至52周所有时间点两条曲线始终分开。对研究1和3见到相似图形。

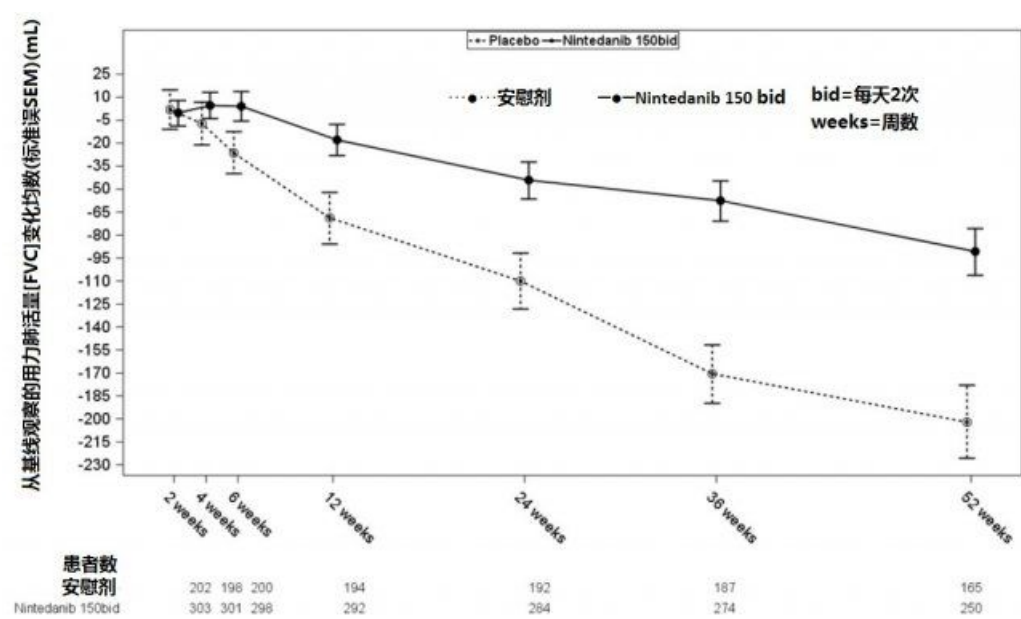


图1研究2中观察的用力肺活量[FVC]随时间从基线均数(标准误 SEM)变化 (mL)。

预测的用力肺活量%从基线变化 图 2 展示研究2在52周时预测的 FVC % 从基线变化所有截断值的累积分布。在肺功能中所有类别下降，用 OFEV 比用安慰剂患者的比例下降较低。研究3显示相似结果。

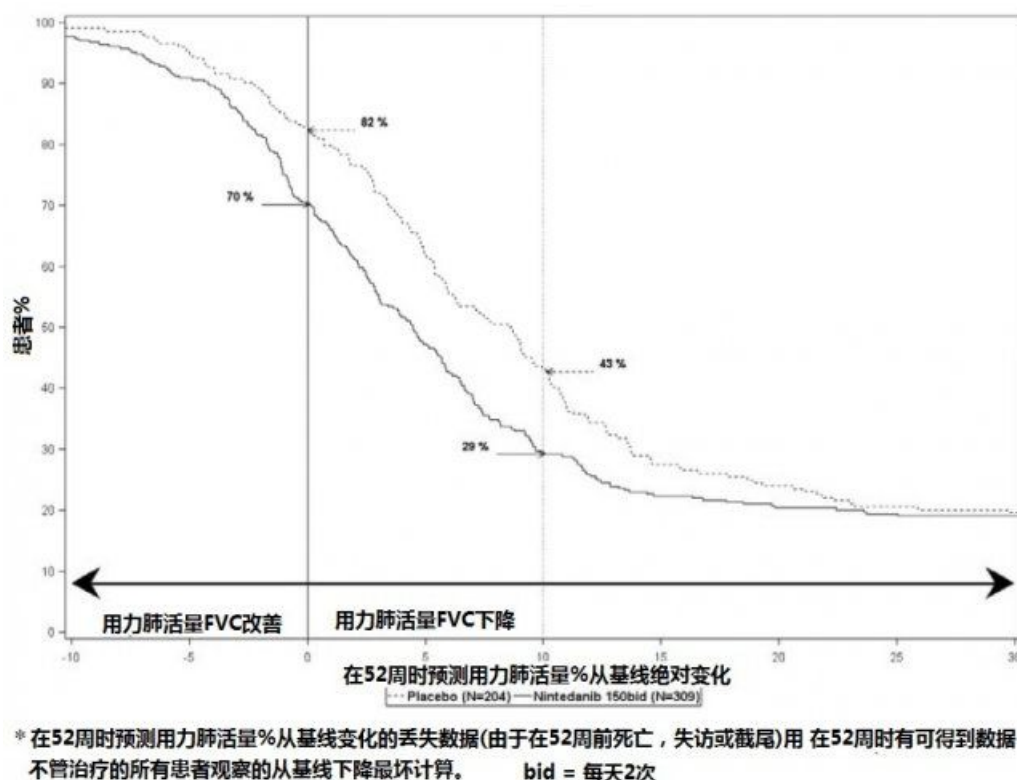


图2 预测用力肺活量%[FVC]从基线至52周变化患者的累积分布(研究2)。
* 垂直线表示 $\geq 0\%$ 下降或 $\geq 10\%$ 下降。

至首次急性特发性肺纤维化[IPF]加重时间

急性特发性肺纤维化[IPF]加重被定义为在30天内发生不能解释的变坏或呼吸困难, 在胸部 x-线片上新弥漫性肺浸润, 和/或新高-分辨计算机断层[CT]间质异与无气胸或胸腔积液, 和排除另外原因。在研究2和3中裁决急性 IPF 加重。在研究1(研究者报告)和3(裁决), 跨越52周首次急性 IPF 加重的风险接受 OFEV 患者与安慰剂比较显著减低(危害比[HR]分别为: 0.16, 95% CI: 0.04, 0.71)和 (HR:0.20, 95% CI: 0.07, 0.56)。在研究2中(裁决), 治疗组间无差别(HR: 0.55, 95% CI: 0.20, 1.54)。

生存

在研究2和3中作为对支持主要终点(FVC)的探索性分析评价对 OFEV 与安慰剂比较生存。跨越研究时间和可得到的随访阶段评估所有原因死亡率, 不管死亡原因和患者是否继续治疗。所有原因死亡率没有显示统计意义显著差别(见图3)。

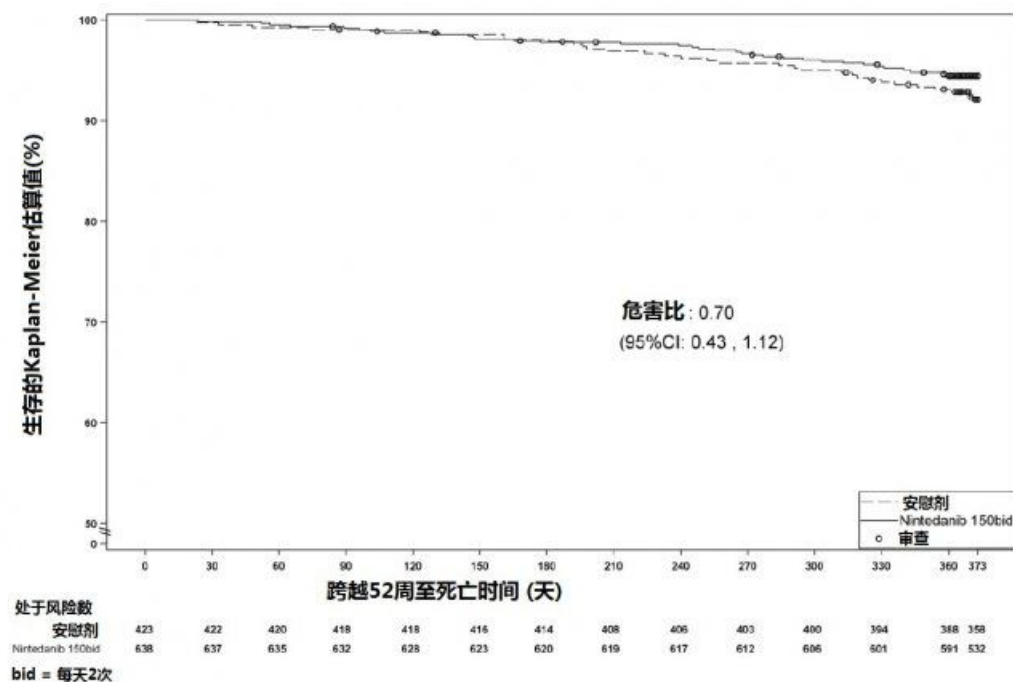


图3研究2 和 3研究结束是在生命状态时所有原因死亡率的Kaplan-Meier 估算值。

16 如何供应/贮存和处置

150 mg: 棕色，不透明，椭圆形，软胶囊印有黑色勃林格殷格翰公司标志1和“150”。被包装在HDPE瓶有防儿童密封，可得到如下：60粒瓶 NDC: 0597-0145-60

100 mg: 桃色，不透明，椭圆形，软胶囊印有黑色勃林格殷格翰公司标志1和“100”。被包装在HDPE有防儿童密封，可得到如下：60粒瓶 NDC: 0597-0143-60

贮存

贮存杂25° C (77° F); 外出允许至15° 至30° C (59° 至86° F) [见 USP 控制室温]。保护暴露至高湿度和避免过热。如重新包装，使用 USP 密封容器。保存防止儿童得到。

17 患者咨询资料

劝告患者阅读 FDA-批准的患者说明书(患者资料)。

肝酶和胆红素升高

忠告患者他们需要进行定期肝功能检验。劝告患者肝问题的任何症状(如，皮肤或眼睛转为黄色，尿呈暗或棕色(茶色)，胃右侧疼痛，出血或

比正常更易瘀伤，嗜睡)立即报告[见警告和注意事项(5.1)]。

胃肠道疾病

告知患者接受 OFEV 患者最常报道发生的胃肠道事件是胃肠道疾病例如腹泻，恶心，和呕吐。忠告患者他们的卫生保健提供者可能建议水化，止泻药(如，洛哌丁胺)，或镇吐药治疗这些副作用。可能需要暂时减低剂量或终止。指导患者在腹泻首次征象时或对任何严重或持久腹泻，恶心，或呕吐时联系卫生保健提供者[见警告和注意事项(5.2)和不良反应(6.1)]。

妊娠

与患者商讨对妊娠计划和预防。忠告育龄女性对胎儿潜在危害和当接受用 OFEV 治疗避免成为妊娠。劝告育龄女性在治疗期间，和服用末次剂量 OFEV 后至少3个月使用适当避孕，劝告女性患者如妊娠用 OFEV 治疗期间成为妊娠告知医生[见警告和注意事项(5.3)和特殊人群中使用时(8.1)]。

动脉血栓栓塞事件

忠告患者关于急性心肌梗死和其他动脉血栓栓塞事件征象和症状和对这些情况紧急求医[见警告和注意事项(5.4)]。

出血的风险

曾报道出血事件。劝告患者报告不寻常出血[见警告和注意事项(5.5)]。

胃肠道穿孔

曾报道严重胃肠道穿孔事件。劝告患者报告胃肠道穿孔体征和症状[见警告和注意事项(5.6)]。

哺乳母亲

劝告患者当服用 OFEV 哺乳时终止哺乳或终止 OFEV [见特殊人群中使用时(8.3)]。

吸烟者

用 OFEV 治疗前鼓励患者停止吸烟和当用 OFEV 时避免吸烟[见临床药理学(12.3)]。

给药

指导患者用液体整吞胶囊和由于苦味不要咀嚼或压碎胶囊。劝告患者不

要弥补丢失剂量[见剂量和给药方法(2)]。