

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 25 mg меки капсули
Ofev 100 mg меки капсули
Ofev 150 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ofev 25 mg меки капсули

Една мека капсула съдържа 25 mg нинтеданиб (nintedanib) (като езилат)

Помощно вещество с известно действие

Всяка мека капсула 25 mg съдържа 0,3 mg соев лецитин.

Ofev 100 mg меки капсули

Една мека капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (nintedanib) (като езилат)

Помощно вещество с известно действие

Всяка мека капсула 100 mg съдържа 1,2 mg соев лецитин.

Ofev 150 mg меки капсули

Една мека капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (nintedanib) (като езилат)

Помощно вещество с известно действие

Всяка мека капсула 150 mg съдържа 1,8 mg соев лецитин.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула (капсула).

Ofev 25 mg меки капсули

Ofev 25 mg меки капсули са непрозрачни, овални, меки желатинови капсули с оранжев цвят (приблизително 8 × 5 mm), обозначени от едната страна в черно с „25“.

Ofev 100 mg меки капсули

Ofev 100 mg меки капсули са непрозрачни, продълговати, меки желатинови капсули с цвят на праскова (приблизително 16 × 6 mm), обозначени от едната страна с логото на Boehringer Ingelheim и „100“.

Ofev 150 mg меки капсули

Ofev 150 mg меки капсули са непрозрачни, продълговати меки желатинови капсули с кафяв цвят (приблизително 18 × 7 mm), обозначени от едната страна с логото на Boehringer Ingelheim и „150“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Ofev е показан при възрастни за лечение на идиопатична белодробна фиброза (ИБФ).

Ofev е показан също при възрастни за лечение на други хронични фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) с прогресивен фенотип (вж. точка 5.1).

Ofev е показан при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години за лечение на клинично значими прогресивни фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) (вж. точка 4.2 и 5.1).

Ofev е показан при възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години за лечение на свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни: Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на заболявания, за които Ofev е разрешен за употреба.

Педиатрични пациенти: Лечението трябва да бъде започнато само след подсигуриването на мултидисциплинарен екип (лекари, специалисти образна диагностика, патолози) с опит в диагностиката и лечението на фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ).

Дозировка

Възрастни

- Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ)
- Други хронични фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) с прогресивен фенотип
- Свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ)

Препоръчителната доза нинтеданиб е 150 mg два пъти дневно, прилагана приблизително през 12 часа.

Дозата 100 mg два пъти дневно се препоръчва да се прилага само при пациенти, които са показали непоносимост към доза 150 mg два пъти дневно.

Ако е пропусната една доза, приложението трябва да бъде възобновено от следващия планиран прием при препоръчителната доза. Ако е пропусната доза, пациентът не трябва да приема допълнителна доза. Не трябва да се надвишава препоръчителната максимална дневна доза 300 mg.

Корекции на дозата

В допълнение към симптоматичното лечение, ако е приложимо, овладяването на нежеланите реакции на Ofev (вж. точки 4.4 и 4.8) може да включва понижаване на дозата и временно прекъсване на лечението, докато конкретната нежелана реакция отзвучи до ниво, позволяващо продължаване на лечението. Лечението с Ofev може да бъде възобновено при цялата доза (150 mg два пъти дневно при възрастни пациенти) или при намалена доза (100 mg два пъти дневно при възрастни пациенти). Ако възрастен пациент не понася дозата 100 mg два пъти дневно, лечението с Ofev трябва да се преустанови.

Ако диарията, гаденето и/или повръщането персистират независимо от подходящата поддържаща грижа (включително антиеметична терапия), може да се наложи намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Лечението може да се възобнови при намалена доза (100 mg два пъти дневно при възрастни пациенти) или при цялата доза (150 mg два пъти дневно при възрастни пациенти). В случай на персистираща тежка диария, гадене и/или повръщане, въпреки симптоматичното лечение, терапията с Ofev трябва да бъде преустановена (вж. точка 4.4).

В случай на прекъсване на лечението поради повишаване на аспартат аминотрансфераза (AST) или аланин аминотрансфераза (ALT) > 3 пъти горната граница на нормата (ГГН), след като трансаминазите се върнат към изходните си стойности, лечението с Ofev може да бъде възобновено при намалена доза (100 mg два пъти дневно при възрастни пациенти), която впоследствие може да бъде повишена до цялата доза (150 mg два пъти дневно при възрастни пациенти) (вж. точки 4.4 и 4.8).

За конкретни препоръки за намаляване на дозата с цел овладяване на нежелани реакции при педиатричната популация вижте Таблица 1.

Деца и юноши на възраст от 6 до 17 години:

- Лечение на клинично значими прогресивни фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ)
- Лечение на свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ)

Растежът трябва да се проследява редовно, като при пациенти с отворена епифиза се препоръчва ежегодно да се прави оценка на измененията в епифизната растежна плочка чрез образни изследвания на костите. При пациенти, при които са се появили признаци на нарушение на растежа или изменения в епифизната растежна плочка, трябва да се обмисли прекъсване на лечението (вж. точки 4.4 и 4.8).

Трябва редовно да се извършва стоматологичен преглед, най-малко на всеки 6 месеца до приключване на развитието на зъбите (вж. точки 4.4 и 4.8).

Препоръчителната доза Ofev при педиатрични пациенти на възраст 6 до 17 години е базирана на теглото на пациента и се прилага два пъти дневно, през интервал от приблизително 12 часа (вж. Таблица 1). Дозата трябва да бъде коригирана спрямо теглото в хода на лечението.

Таблица 1: Доза Ofev и препоръка за използване на намалена доза в милиграми (mg) според телесното тегло в килограми (kg) при педиатрични пациенти на възраст 6 до 17 години

Диапазон на теглото	Доза Ofev	Понижена доза Ofev*
13,5**–22,9 kg	50 mg (две капсули 25 mg) два пъти дневно	25 mg (една капсула 25 mg) два пъти дневно
23,0–33,4 kg	75 mg (три капсули 25 mg) два пъти дневно	50 mg (две капсули 25 mg) два пъти дневно
33,5–57,4 kg	100 mg (една капсула 100 mg или четири капсули 25 mg) два пъти дневно	75 mg (три капсули 25 mg) два пъти дневно
57,5 kg и повече	150 mg (една капсула 150 mg или шест капсули 25 mg) два пъти дневно	100 mg (една капсула 100 mg или четири капсули 25 mg) два пъти дневно
*Понижена доза се препоръчва при деца и юноши с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) и за овладяването на нежелани реакции при педиатричната популация. За повече информация относно овладяването на нежеланите лекарствени реакции вижте по-горе.		
**Тегло под 13,5 kg: Лечението трябва да се прекъсне при намаляване на теглото на пациента под 13,5 kg.		

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

Като цяло не са наблюдавани разлики по отношение на безопасността и ефикасността при пациенти в старческа възраст. Не се налага априори адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст. При пациенти на възраст ≥ 75 години може да има по-голяма вероятност да се наложи намаляване на дозата за овладяване на нежеланите ефекти (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при възрастни и педиатрични пациенти с лека до умерена степен на бъбречно увреждане. Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на

нинтеданиб не са проучени при възрастни и педиатрични пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Чернодробно увреждане

При възрастни пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) препоръчителната доза Ofev е 100 mg два пъти дневно през интервал приблизително 12 часа. При педиатрични пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) се препоръчва прилагането на понижена начална доза (вж. таблица 1). При възрастни и педиатрични пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на приема за овладяване на нежеланите реакции.

Безопасността и ефикасността на нинтеданиб не са проучени при възрастни и педиатрични пациенти с чернодробно увреждане, класифицирано като клас В и С по Child Pugh. Не се препоръчва лечение с Ofev при възрастни и педиатрични пациенти с умерена (клас В по Child Pugh) и тежка (клас С по Child Pugh) степен на чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на нинтеданиб не са проучени при педиатрични пациенти на възраст под 6 години. Поради това не се препоръчва лечение на деца на възраст под 6 години с нинтеданиб. Нинтеданиб не е проучен при пациенти с тегло под 13,5 kg и поради това не се препоръчва при тази популация (вж. точка 5.1).

Начин на приложение

Ofev е предназначен за перорално приложение. Капсулите Ofev трябва да се приемат с храна, да се поглъщат цели с вода и да не се дъвчат. Капсулата не трябва да се отваря или смачква (вж. точка 6.6). Капсулите Ofev може да се приемат с малко количество (една чаена лъжичка) охладена или със стайна температура, мека храна, като ябълково пюре или шоколадов пудинг, и трябва да се поглъщат незабавно, без да се дъвчат, за да е сигурно, че капсулата остава цяла.

4.3 Противопоказания

- Бременност (вж. точка 4.6)
- Свръхчувствителност към нинтеданиб, фъстъци или соя, или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стомашно-чревни нарушения

Диария

В клиничните изпитвания диарията е най-честата стомашно-чревна нежелана реакция, за която се съобщава (вж. точка 4.8). При повечето пациенти нежеланата реакция е с лека до умерена тежест и се появява в първите 3 месеца от лечението.

В постмаркетинговия период се съобщава за сериозни случаи на диария, водеща до дехидратация и електролитни нарушения. Пациентите трябва да бъдат лекувани при първите прояви с адекватно хидратиране и антидиарични лекарствени продукти, като лоперамид, като може да се наложи намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Лечението с Ofev може да се възобнови при намалена доза или при цялата доза (вж. точка 4.2). При персистиране на тежка диария, независимо от симптоматичното лечение, лечението с Ofev трябва да бъде преустановено.

Гадене и повръщане

Често съобщавани стомашно-чревни нежелани реакции са гадене и повръщане (вж. точка 4.8). При повечето пациенти с гадене и повръщане събитието е с лека до умерена тежест. В клинични изпитвания гаденето води до преустановяване на приема на Ofev при до 2,1 % от пациентите, а повръщането води до преустановяване на приема на Ofev при до 1,4 % от

пациентите.

Ако симптомите персистират независимо от подходящото поддържащо лечение (включително антиеметична терапия), може да се наложи намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Лечението може да се възобнови при намалена доза или при цялата доза (вж. точка 4.2 Корекции на дозата). При персистиране на тежка симптоматика терапията с Ofev трябва да бъде преустановена.

Чернодробна функция

Не са проучени безопасността и ефикасността на Ofev при пациенти с умерена (клас В по Child Pugh) или тежка (клас С по Child Pugh) степен на чернодробно увреждане. По тази причина не се препоръчва лечение с Ofev при такива пациенти (вж. точка 4.2). На базата на повишената експозиция рискът от нежелани реакции може да бъде повишен при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh). Възрастните пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) трябва да бъдат лекувани с намалена доза Ofev (вж. точки 4.2 и 5.2).

При лечение с нинтеданиб са наблюдавани случаи на лекарство-индуцирано чернодробно увреждане, включително тежка степен на чернодробно увреждане с летален изход. Повечето чернодробни събития възникват в рамките на първите три месеца на лечението. По тази причина нивата на чернодробните трансаминази и билирубина трябва да се проверяват преди започване на лечение и по време на първия месец на лечението с Ofev. Пациентите след това трябва да се проследяват на редовни интервали през следващите два месеца на лечение, както и периодически след това, напр. при всяко посещение на пациента или според клиничните показания.

Повишенията на чернодробните ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза (ALP) в кръвта, гама глутамилтрансфераза (GGT), вж. точка 4.8) и билирубина в повечето случаи са обратими след намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Ако се установи повишаване на трансаминазите (AST или ALT) > 3 пъти ГГН, препоръчително е да се намали дозата или да се прекъсне терапията с Ofev и пациентът да бъде под постоянно наблюдение. След като трансаминазите се върнат към изходните си стойности, лечението с Ofev може да се възобнови при цялата доза или да се започне отново при по-ниска доза, която впоследствие може да се повиши до цялата доза (вж. точка 4.2 Корекции на дозата). Ако повишаването на чернодробните показатели е съпроводено от клинични признаци или симптоми на чернодробно увреждане, напр. иктер, лечението с Ofev трябва да бъде преустановено окончателно. Трябва да се проверят и алтернативните причини за повишаване на чернодробните ензими.

При възрастни пациенти с ниско телесно тегло (< 65 kg), пациенти от азиатски произход и пациенти от женски пол има по-висок риск от повишаване на нивата на чернодробните ензими. Експозицията на нинтеданиб се повишава линейно с възрастта на пациента, което може да доведе и до по-висок риск от повишаване на нивата на чернодробните ензими (вж. точка 5.2). Препоръчва се внимателно проследяване при пациенти с тези рискови фактори.

Бъбречна функция

При употребата на нинтеданиб има съобщения за случаи на бъбречно увреждане/недостатъчност, в някои случаи с летален изход (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да се наблюдават по време на терапията с нинтеданиб, със специално внимание при пациентите, при които има рискови фактори за бъбречно увреждане/недостатъчност. В случай на бъбречно увреждане/недостатъчност, трябва да се обмисли корекция на терапията (вж. точка 4.2 Корекции на дозата).

Кръвоизлив

Потискането на рецепторите на съдовия ендотелен растежен фактор (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) може да е свързано с повишен риск от кръвене.

Пациентите с известен риск от кръвене, включително пациентите с наследствено предразположение към кръвене или пациентите, които получават антикоагулантно лечение при

цялата доза, не са включени в клиничните изпитвания. В постмаркетинговия период се съобщава за несериозни и сериозни събития на кръвене, някои от които с летален изход, (включително при пациенти, които са на или не са на антикоагулантна терапия, или са на лечение с други лекарствени продукти, които могат да причинят кръвене). Затова такива пациенти трябва да бъдат лекувани с Ofev само ако очакваната полза превишава потенциалния риск.

Артериални тромбоемболични събития

Пациентите с анамнеза за скорошен инфаркт на миокарда или инсулт са изключени от клиничните изпитвания.

В клиничните изпитвания при възрастни пациенти артериални тромбоемболични събития се съобщават нечесто (Ofev 2,5 % спрямо плацебо 0,7 % при INPULSIS; Ofev 0,9 % спрямо плацебо 0,9 % при INBUILD; Ofev 0,7 % спрямо плацебо 0,7 % при SENSICIS). В изпитванията INPULSIS по-висок процент пациенти получават инфаркт на миокарда в групата на Ofev (1,6 %) в сравнение с групата на плацебо (0,5 %), докато нежеланите събития, показателни за исхемична болест на сърцето, се проявяват балансирано между групите на Ofev и плацебо. В изпитването INBUILD инфаркт на миокарда се наблюдава с ниска честота: Ofev 0,9 % спрямо плацебо 0,9 %. В изпитването SENSICIS инфаркт на миокарда се наблюдава с малка честота в групата на плацебо (0,7 %) и не се наблюдава в групата на Ofev.

Трябва да се внимава, когато се лекуват пациенти с по-висок сърдечносъдов риск, включително известна исхемична болест на сърцето. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, при които се развиват признаци или симптоми на остра миокардна исхемия.

Аневризми и артериални дисекции

Приложението на инхибитори на пътя на VEGF при пациенти със или без хипертония може да подпомогне образуването на аневризми и/или артериални дисекции. Преди започването на лечение с Ofev трябва внимателно да се прецени този риск при пациенти с рискови фактори, като хипертония, или анамнеза за аневризма.

Венозна тромбоемболия

В клиничните изпитвания не се наблюдава повишен риск от венозна тромбоемболия при лекуваните с нинтеданиб пациенти. Поради механизма на действие на нинтеданиб пациентите може да са с повишен риск от тромбоемболични събития.

Стомашно-чревни перфорации и исхемичен колит

В клиничните изпитвания при възрастни пациенти честотата на пациентите с перфорация е до 3 % и при двете групи на лечение. Поради механизма на действие на нинтеданиб пациентите може да са с повишен риск от стомашно-чревни перфорации. В постмаркетинговия период се съобщава за случаи на стомашно-чревни перфорации и случаи на исхемичен колит, някои от които с летален изход. Необходимо е особено внимание, когато се лекуват пациенти с предишна коремна операция, анамнеза за предишна пептична язва, дивертикулна болест или получаващи съпътстващо лечение с кортикостероиди или НСПВС. Лечение с Ofev трябва да се започва най-малко 4 седмици след коремна операция. Терапията с Ofev трябва да се преустанови окончателно при пациенти, които развиват стомашно-чревна перфорация или исхемичен колит. По изключение Ofev може да се започне отново след пълно отшумяване на исхемичния колит и внимателна преценка на състоянието на пациента и другите рискови фактори.

Протеинурия в нефрозния диапазон и тромботична микроангиопатия

По време на постмаркетинговия период са съобщени много малко случаи на протеинурия в нефрозния диапазон, със или без нарушение на бъбречната функция. Хистологичните находки в отделни случаи съответстват на гломерулна микроангиопатия със или без бъбречни тромби. Обратимост на симптомите е наблюдавана след преустановяване на приема на Ofev, в някои случаи с остатъчна протеинурия. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, които развиват признаци или симптоми на нефрозен синдром.

Инхибиторите на пътя на VEGF се свързват с тромботична микроангиопатия (ТМА), в това

число много малко съобщени случаи за нинтеданиб. Ако при пациент, който получава нинтеданиб, има лабораторни или клинични находки, свързани с ТМА, лечението с нинтеданиб трябва да бъде преустановено и трябва да се направят пълни изследвания за оценка за ТМА.

Синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES)

Има няколко постмаркетингови съобщения за синдром на задна обратима енцефалопатия (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES).

PRES е неврологично разстройство (потвърдено с изследване с ядрено-магнитен резонанс), което може да се прояви с главоболие, хипертония, зрителни нарушения, гърч, летаргия, обърканост и други зрителни и неврологични разстройства и което може да бъде с летален изход. Има съобщения за PRES при други VEGF инхибитори.

Ако има съмнения за PRES, лечението с нинтеданиб трябва да бъде преустановено. Липсват данни за повторно започване на лечение с нинтеданиб при пациенти, които преди това са имали PRES, и то зависи от препоръката на лекаря.

Хипертония

Приложението на Ofev може да повиши кръвното налягане. Системното кръвно налягане трябва да се измерва периодично и според клиничните показания.

Белодробна хипертония

Данните от употребата на Ofev при пациенти с белодробна хипертония са ограничени.

Пациентите със значима белодробна хипертония (сърдечен индекс ≤ 2 l/min/m² или парентерален епопростенол/трепростинил, или значима десностранна сърдечна недостатъчност) са изключени от изпитванията INBUILD и SENSICIS.

Ofev не трябва да се използва при пациенти с тежка белодробна хипертония. Препоръчва се внимателно проследяване при пациенти с лека до умерено тежка белодробна хипертония.

Усложнения при заздравяване на рани

Не се наблюдава повишена честота на нарушено заздравяване на рани в клиничните изпитвания. На базата на механизма на действие нинтеданиб може да наруши заздравянето на рани. Не са провеждани специални проучвания за изследване на ефекта на нинтеданиб върху заздравянето на рани. По тази причина лечението с Ofev трябва да се започва или – в случай на периперативно прекъсване – възобновява само на базата на клиничната оценка за адекватно заздравяване на раните.

Едновременно приложение с пирфенидон

В специално проведено фармакокинетично проучване е изследвано съпътстващо лечение с нинтеданиб и пирфенидон при пациенти с ИБФ. Въз основа на тези резултати няма данни за значимо фармакокинетично взаимодействие от типа "лекарство-лекарство" между нинтеданиб и пирфенидон, когато се прилагат в комбинация (вж. точка 5.2). Като се има предвид сходството в профилите на безопасност на двата лекарствени продукта, може да се очакват адитивни нежелани реакции, включително стомашно-чревни и чернодробни нежелани събития. Съотношението полза/риск по отношение на съпътстващото лечение с пирфенидон не е установено.

Ефект върху QT интервала

Не са установени доказателства за удължаване на QT интервала при лечение с нинтеданиб в програмата за клинични изпитвания (точка 5.1). Тъй като е известно, че някои други тирозинкиназни инхибитори имат влияние върху QT интервала, трябва да се внимава при приложението на нинтеданиб при пациенти, които може да развият удължаване на QTc интервала.

Алергична реакция

Известно е, че хранителните продукти със соя причиняват алергични реакции, включително тежка анафилаксия, при хора с алергия към соя (вж. точка 4.3). Пациентите с известна алергия към фъстъчен протеин са с повишен риск от тежки реакции към препарати, съдържащи соя.

Педиатрична популация

Данните относно употребата на нинтеданиб при педиатрични пациенти са ограничени до малка подгрупа фиброзиращи интерстициални белодробни болести (вж. точка 5.1). Тази подгрупа не обхваща всички етиологии, свързани с прогресивна фиброзираща интерстициална белодробна болест при педиатрични пациенти.

Не е толкова сигурно колко е голяма ползата от лечението при педиатрични пациенти в сравнение с тази при възрастни.

Упоменатите по-горе предпазни мерки за възрастни пациенти трябва да се спазват и при педиатричните пациенти.

За конкретни препоръки за намаляване на дозата при педиатричната популация вижте Таблица 1.

Особеностите при педиатричната популация са описани подробно по-долу:

Развитие и растеж на костите

В предклинични проучвания се наблюдават обратими изменения на епифизната растежна плочка (вж. точка 5.3). В педиатричното клинично изпитване не са наблюдавани значими понижения в скоростта на растежа, докато педиатричните пациенти приемат нинтеданиб. Липсват обаче данни за дългосрочната безопасност при педиатрични пациенти.

Растежът трябва да се проследява редовно, като при пациенти с отворена епифиза се препоръчва ежегодно да се прави оценка на измененията в епифизната растежна плочка чрез образни изследвания на костите. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, при които са се появили признаци на нарушение на растежа или изменения в епифизните растежни плочки.

Нарушения в развитието на зъбите

В предклиничните проучвания се наблюдават нарушения в развитието на зъбите (вж. точка 5.3). В педиатричното клинично изпитване рискът от нарушения на развитието на зъбите не е потвърден.

Като предпазна мярка трябва редовно да се извършва стоматологичен преглед, най-малко на всеки 6 месеца до приключване на развитието на зъбите.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Р-глицопротеин (P-gp)

Нинтеданиб е субстрат на Р-гр (вж. точка 5.2). Едновременното приложение с мощния инхибитор на Р-гр кетоконазол повишава експозицията на нинтеданиб 1,61 пъти на базата на AUC и 1,83 пъти на базата на C_{max} при едно специално проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство. При едно проучване за взаимодействия от типа лекарство-лекарство с мощния индуктор на Р-гр рифампицин, експозицията на нинтеданиб намалява до 50,3 % на базата на AUC и до 60,3 % на базата на C_{max} при едновременно приложение с рифампицин в сравнение с приложението само на нинтеданиб. При едновременно приложение с Ofev мощните инхибитори на Р-гр (напр. кетоконазол, еритромицин или циклоспорин) може да увеличат експозицията на нинтеданиб. В такива случаи пациентите трябва да бъдат внимателно проследявани за поносимост към нинтеданиб. За овладяване на нежеланите реакции може да се наложи прекъсване, понижаване на дозата или преустановяване на терапията с Ofev (вж. точка 4.2).

Мощните индуктори на Р-гр (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион) може да намалят експозицията на нинтеданиб. Трябва да се обмисли избор на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт, който няма или има минимален потенциал за индуциране на Р-гр.

Цитохром (CYP)-ензими

Само малка част от биотрансформацията на нинтеданиб се осъществява чрез CYP метаболитни пътища. Нинтеданиб и неговите метаболити, свободната киселинна група BIBF 1202 и нейният глюкуронид BIBF 1202 глюкуронид, не инхибират или индуцират CYP ензими при предклиничните проучвания (вж. точка 5.2). По тази причина се приема, че вероятността за взаимодействия от типа лекарство-лекарство с нинтеданиб на базата на CYP метаболизъм е ниска.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Едновременното приложение на нинтеданиб с перорални хормонални контрацептиви не променя фармакокинетиката на пероралните хормонални контрацептиви в значима степен (вж. точка 5.2).

Едновременното приложение на нинтеданиб с бозентан не променя фармакокинетиката на нинтеданиб (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

Нинтеданиб може да причини увреждане на фетуса при хора (вж. точка 5.3). Жените с детероден потенциал трябва да бъдат посъветвани да избягват забременяване, докато получават лечение с Ofev, и да използват високоефективни контрацептивни методи при започване, по време на и поне 3 месеца след последната доза Ofev. Нинтеданиб не повлиява значимо плазмената експозиция на етинилестрадиол и левоноргестрел (вж. точка 5.2). Ефикасността на пероралните хормонални контрацептиви може да бъде компрометирана от повръщане и/или диария, или други състояния, при които може да се получи повлияване на абсорбцията. Жени, които приемат перорални хормонални контрацептиви и имат такива състояния, трябва да бъдат посъветвани да използват алтернативен високоефективен контрацептивен метод.

Бременност

Няма информация относно употребата на Ofev при бременни жени, но предклиничните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност на това активно вещество (вж. точка 5.3). Понеже нинтеданиб може да причини увреждане на фетуса и при хора, той не трябва да се използва по време на бременност (вж. точка 4.3) и трябва да се провежда тест за бременност преди лечението с Ofev и по време на лечението, ако е необходимо.

Пациентките трябва да бъдат посъветвани да информират своя лекар или фармацевт, ако забременеят по време на терапията с Ofev.

Ако пациентката забременее по време на приема на Ofev, лечението трябва да се преустанови и тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за фетуса.

Кърмене

Няма информация за екскрецията на нинтеданиб и неговите метаболити в кърмата. Предклиничните проучвания показват екскреция на нинтеданиб/метаболитите в малки количества ($\leq 0,5$ % от приложената доза) в млякото при плъхове в период на лактация. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Ofev.

Фертилитет

На базата на предклиничните проучвания няма данни за нарушение на фертилитета при мъжки животни (вж. точка 5.3). Проучванията за подостра и хронична токсичност не показват данни за нарушение на фертилитета при женски плъхове при нива на системна експозиция, сравними с

тези при максималната препоръчителна доза за хора (МПДХ) 150 mg два пъти дневно (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Ofev повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Пациентите трябва да бъдат съветвани да бъдат внимателни, когато шофират или работят с машини по време на лечението си с Ofev.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит най-често съобщаваните нежелани реакции, свързани с употребата на нинтеданиб, включват диария, гадене и повръщане, коремна болка, намален апетит, понижаване на телното и повишаване на чернодробните ензими.

За информация относно поведението при избрани нежелани реакции вижте точка 4.4.

Табличен списък на нежеланите реакции

Таблица 2 дава обобщение на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) по системо-органен клас (СОК) по MedDRA и категория по честота, като е използвана следната конвенция:

много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 2: Обобщение на НЛР според категорията по честота

Честота			
Системо-органен клас предпочитан термин	Идиопатична белодробна фиброза	Други хронични фиброзиращи ИББ с прогресивен фенотип	Свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Тромбоцитопения	Нечести	Нечести	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето			
Понижаване на теглото	Чести	Чести	Чести
Намален апетит	Чести	Много чести	Чести
Дехидратация	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система			
Главоболие	Чести	Чести	Чести
Синдром на задна обратима енцефалопатия	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения			
Инфаркт на миокарда	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Съдови нарушения			
Кървене (вж. точка 4.4)	Чести	Чести	Чести
Хипертония	Нечести	Чести	Чести
Аневризми и артериални дисекции	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения			
Диария	Много чести	Много чести	Много чести
Гадене	Много чести	Много чести	Много чести
Коремна болка	Много чести	Много чести	Много чести
Повръщане	Чести	Много чести	Много чести
Панкреатит	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Колит	Нечести	Нечести	Нечести
Хепатобилиарни нарушения			
Лекарство-индуцирано чернодробно увреждане	Нечести	Чести	Нечести
Повишени чернодробни ензими	Много чести	Много чести	Много чести
Повишена аланин аминотрансфераза (ALT)	Чести	Много чести	Чести
Повишена аспартат аминотрансфераза (AST)	Чести	Чести	Чести
Повишена гама глутамил трансфераза (GGT)	Чести	Чести	Чести
Хипербилирубинемия	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Повишена алкална фосфатаза (ALP) в кръвта	Нечести	Чести	Чести

Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Обрив	Чести	Чести	Нечести
Пруритус	Нечести	Нечести	Нечести
Алоpecia	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)	С неизвестна честота	С неизвестна честота	Нечести
Протеинурия	Нечести	Нечести	С неизвестна честота

Описание на избрани нежелани реакции

Диария

В клиничните изпитвания (вж. точка 5.1) диарията е най-честото стомашно-чревно събитие, за което се съобщава. При повечето пациенти събитието е с лека до умерена тежест. Повече от две трети от пациентите, които получават диария, съобщават за първа поява още през първите три месеца на лечението. При повечето пациенти събитията се овладяват с антидиарично лечение, намаляване на дозата или прекъсване на лечението (вж. точка 4.4). Преглед на съобщените събития на диария в клиничните изпитвания е даден в Таблица 3:

Таблица 3: Диария в клинични изпитвания за период от 52 седмици

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Плацебо	Ofev	Плацебо	Ofev	Плацебо	Ofev
Диария	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Тежка диария	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Диария, довела до намаляване на дозата на Ofev	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Диария, довела до преустановяване на приложението на Ofev	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Повишени чернодробни ензими

В изпитванията INPULSIS повишаване на чернодробните ензими (вж. точка 4.4) се съобщава при 13,6 % спрямо 2,6 % от пациентите, лекуваните съответно с Ofev и плацебо. В изпитването INBUILD повишаване на чернодробните ензими се съобщава при 22,6 % спрямо 5,7 % от пациентите, лекувани съответно с Ofev и плацебо. В изпитването SENSCIS повишаване на чернодробните ензими се съобщава при 13,2 % спрямо 3,1 % от пациентите, лекувани съответно с Ofev и плацебо. Повишаването на чернодробните ензими е обратимо и не е свързано с клинично проявено чернодробно заболяване.

За повече информация относно специални популации, препоръчителни мерки и корекции на дозата в случай на диария и повишени чернодробни ензими, направете допълнително справка съответно с точки 4.4 и 4.2.

Кървене

В клинични изпитвания честотата на пациентите, получили кървене, е малко по-висока при пациентите, лекувани с Ofev, или сравнима между рамената на лечение (Ofev 10,3 % спрямо плацебо 7,8 % при INPULSIS; Ofev 11,1 % спрямо плацебо 12,7 % при INBUILD; Ofev 11,1 % спрямо плацебо 8,3 % при SENSCIS). Най-честото събитие на кървене, за което се съобщава, е епистаксис, който не е сериозен. Сериозни събития на кървене са възникнали с ниски честоти в 2-те групи на лечение (Ofev 1,3 % спрямо плацебо 1,4 % при INPULSIS; Ofev 0,9 % спрямо плацебо 1,5 % при INBUILD; Ofev 1,4 % спрямо плацебо 0,7 % при SENSCIS).

Събитията на кървене от постмаркетинговия период включват, но не са ограничени до органите на стомашно-чревната, респираторната и централната нервна система, като най-чести са стомашно-чревните събития (вж. точка 4.4).

Протеинурия

В клинични изпитвания процентът пациенти, развили протеинурия, е нисък и сходен между рамената на лечение (Ofev 0,8 % спрямо плацебо 0,5 % в INPULSIS; Ofev 1,5 % спрямо плацебо 1,8 % в INBUILD; Ofev 1,0 % спрямо плацебо 0,0 % в SENSICIS). Нефрозен синдром не се съобщава при клиничните изпитвания. По време на постмаркетинговия период се съобщава за много малко случаи на протеинурия в нефрозния диапазон, със или без нарушение на бъбречната функция. Хистологичните находки в отделни случаи съответстват на гломерулна микроангиопатия, със или без бъбречни тромби. Обратимост на симптомите се наблюдава след преустановяване на приема на Ofev, в някои случаи с остатъчна протеинурия. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, които развиват признаци или симптоми на нефрозен синдром (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Има ограничени данни за безопасността на нинтеданиб при педиатрични пациенти. Общо 39 пациенти на възраст 6 до 17 години са лекувани в рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано изпитване с продължителност 24 седмици, последвано от открито лечение с нинтеданиб с варираща продължителност (вж. точка 5.1). В съответствие с профила на безопасност, наблюдаван при възрастни пациенти с ИБФ, други хронични фиброзиращи ИББ с прогресивен фенотип и ССк-свързана ИББ, най-често съобщаваните нежелани реакции при лечението с нинтеданиб по време на плацебо-контролирания период са диария (38,5 %), повръщане (26,9 %), гадене (19,2 %), коремна болка (19,2 %) и главоболие (11,5 %).

Хепатобилиарните нарушения, съобщени при лечението с нинтеданиб по време на плацебо-контролирания период, са чернодробно увреждане (3,8 %) и повишени чернодробни функционални показатели (3,8 %). Поради ограничените данни не е ясно дали рискът от възникване на лекарство-индуцирано чернодробно увреждане е подобен при децата в сравнение с възрастните (вж. точка 4.4).

Въз основа на предклиничните находки, костите, растежа и развитието на зъбите са наблюдавани като потенциални рискове в педиатричното клинично изпитване (вж. точка 4.2, 4.4 и 5.3).

Процентът на пациентите с възникнали в резултат на лечението патологични находки, свързани с епифизната растежна плочка, който е сходен в групите на лечение на седмица 24 (7,7 % и в двете групи на лечение). До седмица 52 процентът на пациентите с патологични находки е нинтеданиб/нинтеданиб: 11,5 % и плацебо/нинтеданиб: 15,4 %.

Процентът на пациентите с възникнали в резултат на лечението патологични находки, установени при дентален преглед или образно изследване, който е 46,2 % в групата на нинтеданиб и 38,5 % в групата на плацебо до седмица 24. До седмица 52 процентът на пациентите с патологични находки е нинтеданиб/нинтеданиб: 50,0 % и плацебо/нинтеданиб: 46,2 %.

Липсват данни за дългосрочната безопасност при педиатрични пациенти. Има неясноти относно потенциалното влияние върху растежа, развитието на зъбите, пубертета и риска от чернодробно увреждане.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот или лечение при предозиране на Ofev. Двама пациенти от

онкологичната програма са с предозиране максимум 600 mg два пъти дневно до осем дни. Наблюдаваните нежелани реакции са сходни с познатия профил на безопасност на нинтеданиб, т.е. повишени чернодробни ензими и стомашно-чревни симптоми. И двамата пациенти се възстановяват от тези нежелани реакции. В изпитванията INPULSIS на един пациент по невнимание е прилагана доза 600 mg дневно за общо 21 дни. Едно нежелано събитие (назофарингит), което не е сериозно, се появява и отшумява през периода на неправилно дозиране, като не се съобщава за поява на други събития. В случай на предозиране лечението трябва да се прекъсне и да се предприемат подходящи общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01EX09.

Механизъм на действие

Нинтеданиб е нискомолекулен тирозинкиназен инхибитор с действие върху следните рецептори – рецептор на получения от тромбоцитите растежен фактор (PDGFR) α и β , рецептор на фибробластния растежен фактор (FGFR) 1-3 и VEGFR 1-3. Освен това нинтеданиб инхибира киназите LcK (лимфоцит-специфична тирозин-протеинкиназа), Lyn (тирозин-протеинкиназа lyn), Src (протоонкоген тирозин-протеинкиназа src) и рецептор на колония-стимулиращ фактор 1 (colony stimulating factor 1 receptor, CSF1R). Нинтеданиб се свързва конкурентно към свързващия аденозинтрифосфат (АТФ) джоб на тези кинази и блокира вътреклетъчните сигнални каскади, за които е доказано, че участват в патогенезата на фибротичното тъканно ремоделиране при интерстициална белодробна болест.

Фармакодинамични ефекти

В проучвания *in vitro* с използване на човешки клетки е доказано, че нинтеданиб потиска процесите, за които се предполага, че участват в инициирането на фибротичната патогенеза, освобождаването на профибротични медиатори от моноцитните клетки в периферната кръв и поляризацията на макрофагите до алтернативно активирани макрофаги. Доказано е, че нинтеданиб потиска основни процеси при органната фиброза, пролиферацията и миграцията на фибробластите и трансформацията до активния миофибробластен фенотип, както и секрецията на екстрацелуларен матрикс. В проучвания при животни при множество модели на ИБФ, ССк/ССк-свързана ИББ, свързана с ревматоиден артрит (РА)-ИББ и фиброза на други органи, нинтеданиб показва противовъзпалителни и антифибротични ефекти в белия дроб, кожата, сърцето, бъбреците и черния дроб. Нинтеданиб проявява също съдово действие. Той намалява апоптозата на дермалните микроваскуларни ендотелни клетки и атенюираното белодробно съдово ремоделиране, като намалява пролиферацията на съдовите гладкомускулни клетки, дебелината на белодробните съдови стени и процента на оклудирани белодробни съдове.

Клинична ефикасност и безопасност

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ)

Клиничната ефикасност на нинтеданиб е проучена при пациенти с ИБФ в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III с идентичен дизайн (INPULSIS-1 (1 199.32) и INPULSIS-2 (1 199.34)). Пациенти с FVC на изходно ниво < 50 % от прогнозната стойност или капацитет за дифузия на въглероден монооксид (DLCO, коригиран за хемоглобин) на изходно ниво < 30 % от прогнозната стойност, са изключени от участие в изпитванията. Пациентите са рандомизирани в съотношение 3:2 на лечение с Ofev 150 mg или плацебо два пъти дневно за 52 седмици.

Първичната крайна точка е годишното понижение на форсирания витален капацитет (forced vital capacity, FVC). Основните вторични крайни точки са промяната от изходно ниво в общия

скор по Респираторния въпросник на болница Сейнт Джордж (Saint George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) след 52 седмици и времето до първата остра екзацербация на ИБФ.

Годишна честота на понижение на FVC

Годишното понижение на FVC (в ml) е значително намалено при пациенти, които получават нинтеданиб в сравнение с пациентите на плацебо. Терапевтичният ефект е еднакъв в двете изпитвания. Вижте Таблица 4 за индивидуалните и сборните резултати от проучването.

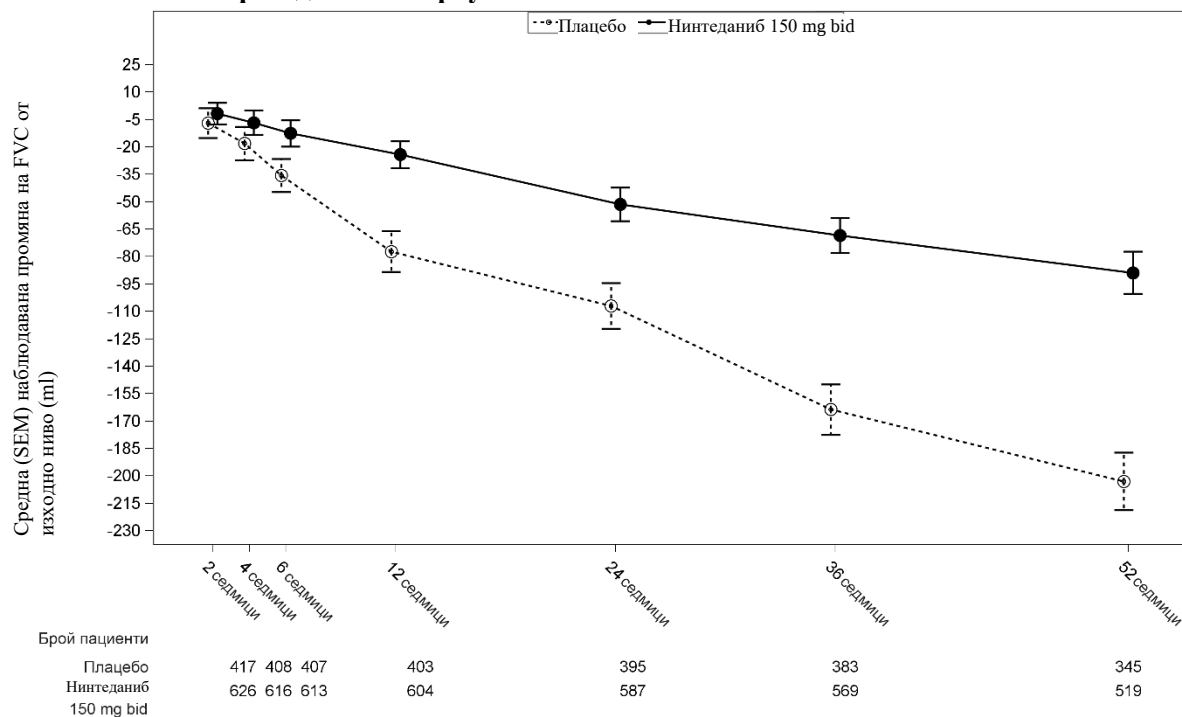
Таблица 4: Годишно понижение на FVC (ml) в изпитванията INPULSIS-1, INPULSIS-2 и сборните данни от тях – лекувана популация

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		Сборни данни от INPULSIS-1 и INPULSIS-2	
	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно
Брой анализирани пациенти	204	309	219	329	423	638
Понижение ¹ (SE) за 52 седмици	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Сравнение спрямо плацебо						
Разлика ¹		125,3		93,7		109,9
95 % ДИ		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-стойност		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Изчислено на базата на регресионен модел с произволен коефициент. ДИ: доверителен интервал						

При анализ на чувствителността, при който се приема, че при пациентите с липсващи данни на седмица 52 понижението на FVC след последната наблюдавана стойност би било същото като при всички пациенти на плацебо, коригираната разлика в годишното понижение между нинтеданиб и плацебо е 113,9 ml/година (95 % ДИ 69,2; 158,5) в INPULSIS-1 и 83,3 ml/година (95 % ДИ 37,6; 129,0) в INPULSIS-2.

Вижте Фигура 1 за еволюцията на промяната във времето от изходно ниво и при двете групи на лечение, на базата на сборния анализ на проучвания INPULSIS-1 и INPULSIS-2.

Фигура 1: Средна (SEM) наблюдавана във времето промяна на FVC от изходно ниво (ml), сборни данни от проучванията INPULSIS-1 и INPULSIS-2



bid = два пъти дневно

Анализ на FVC респондерите

И в двете изпитвания INPULSIS делът на FVC респондерите, дефинирани като пациенти с абсолютно понижение на FVC % от прогнозната стойност не повече от 5 % (гранична стойност, показателна за повишаване на риска от смъртност при ИБФ), е значително по-голям в групата на нинтеданиб в сравнение с тази на плацебо. Подобни резултати са наблюдавани при анализи с използване на консервативен праг 10 %. Вижте Таблица 5 за индивидуалните и сборните резултати от проучванията.

Таблица 5: Дял на FVC респондерите на седмица 52 в проучванията INPULSIS-1, INPULSIS-2 и сборните данни от тях– лекувана популация

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		Сборни данни от INPULSIS-1 и INPULSIS-2	
	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно
Брой анализирани пациенти	204	309	219	329	423	638
5 % гранична стойност						
Брой (%) FVC респондери ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Сравнение спрямо плацебо						
Съотношение на шансовете		1,85		1,79		1,84
95 % ДИ		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
р-стойност ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10 % гранична стойност						
Брой (%) FVC респондери ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Сравнение спрямо плацебо						
Съотношение на шансовете		1,91		1,29		1,58
95 % ДИ		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
р-стойност ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Пациентите респондери са тези с абсолютно понижение не повече от 5 % или 10 % от прогнозната стойност на FVC %, в зависимост от граничната стойност, и с оценка на FVC на седмица 52.

² На базата на логистична регресия

Време до прогресия (≥ 10 % абсолютно понижение на FVC % от прогнозната стойност или смърт)

И в двете изпитвания INPULSIS рискът от прогресия е статистически значимо понижен при пациентите, лекувани с нинтеданиб, в сравнение с лекуваните с плацебо. При сборния анализ коефициентът на риск (hazard ratio, HR) е 0,60, което показва 40 % понижаване на риска от прогресия при пациентите, лекувани с нинтеданиб, в сравнение с тези на плацебо.

Таблица 6: Честота на пациентите с ≥ 10 % абсолютно понижение на FVC % от прогнозната стойност или смърт за период от 52 седмици и време до прогресия в изпитванията INPULSIS-1, INPULSIS-2 и сборните данни от тях – лекувана популация

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		Сборни данни от INPULSIS-1 и INPULSIS-2	
	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно
Брой пациенти с риск	204	309	219	329	423	638
Пациенти със събития, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Сравнение спрямо плацебо ¹						
р-стойност ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Коефициент на риск ³		0,53		0,67		0,60
95 % ДИ		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)
¹ На базата на данни, събирани до 372 дни (52 седмици + 7 дни граница).						
² На базата на Log-rank тест.						
³ На базата на регресионен модел на Cox.						

Промяна от изходно ниво в общия скор по SGRQ на седмица 52

При сборния анализ на изпитванията INPULSIS скоровете по SGRQ на изходно ниво са 39,51 в групата на нинтеданиб и 39,58 в групата на плацебо. Установената средна промяна от изходно ниво до седмица 52 в общия скор по SGRQ е по-малка в групата на нинтеданиб (3,53) отколкото в групата на плацебо (4,96), като разликата между групите на лечение е -1,43 (95 % ДИ: -3,09; 0,23; $p = 0,0923$). Като цяло ефектът на нинтеданиб върху свързаното със здравето качество на живот, измерен с общия скор по SGRQ, е малък, което показва по-слабо влошаване в сравнение с плацебо.

Време до първа остра екзацербация на ИБФ

При сборния анализ на изпитванията INPULSIS числено по-нисък риск от първа остра екзацербация е наблюдаван при пациентите, получаващи нинтеданиб, в сравнение с тези на плацебо. Вижте Таблица 7 за индивидуалните и сборните резултати от проучването.

Таблица 7: Анализ на честотата на пациентите с остра екзацербация на ИБФ за период от 52 седмици и времето до първа екзацербация на базата на съобщени от изследователя събития в изпитванията INPULSIS-1, INPULSIS-2 и сборните данни от тях – лекувана популация

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		Сборни данни от INPULSIS-1 и INPULSIS-2	
	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно
Брой пациенти с риск	204	309	219	329	423	638
Пациенти със събития, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Сравнение спрямо плацебо ¹						
р-стойност ²		0,6728		0,0050		0,0823
Коефициент на риск ³		1,15		0,38		0,64
95 % ДИ		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)
¹ На базата на данни, събирани до 372 дни (52 седмици + 7 дни граница).						
² На базата на Log-rank тест.						
³ На базата на регресионен модел на Cox.						

При предварително определен анализ на чувствителността честотата на пациентите с най-малко 1 преценена екзацербация в рамките на 52 седмици е по-ниска в групата на нинтеданиб (1,9 % от пациентите), отколкото в групата на плацебо (5,7 % от пациентите). Анализът на времето до събитията по отношение на преценените събития с екзацербация, при използване на сборните данни, показва коефициент на риск (HR) 0,32 (95 % ДИ 0,16; 0,65; $p = 0,0010$).

Анализ на преживяемостта

При предварително определения сборен анализ на данните за преживяемост в изпитванията INPULSIS, общата смъртност в рамките на 52 седмици е по-ниска в групата на нинтеданиб (5,5 % от пациентите) отколкото в групата на плацебо (7,8 % от пациентите). Анализът на времето до настъпване на смърт показва HR 0,70 (95 % ДИ 0,43; 1,12; $p = 0,1399$). Резултатите за всички крайни точки по отношение на преживяемостта (като смъртност по време на лечението и респираторна смъртност) показват съвместими числени разлики в полза на нинтеданиб.

Таблица 8: Смъртност по всякаква причина за период от 52 седмици в изпитванията INPULSIS-1, INPULSIS-2 и сборните данни от тях – лекувана популация

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		Сборни данни от INPULSIS-1 и INPULSIS-2	
	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно
Брой пациенти с риск	204	309	219	329	423	638
Пациенти със събития, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Сравнение спрямо плацебо ¹						
р-стойност ²		0,2880		0,2995		0,1399
Коефициент на риск ³		0,63		0,74		0,70
95 % ДИ		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)
¹ На базата на данни, събирани до 372 дни (52 седмици + 7 дни граница).						
² На базата на Log-rank тест.						
³ На базата на регресионен модел на Cox.						

Дългосрочно лечение с Ofev при пациенти с ИБФ (INPULSIS-ON)

В едно открито продължение на изпитването с Ofev са включени 734 пациенти с ИБФ. Пациенти, които са завършили 52-седмичния период на лечение в изпитването INPULSIS, са получили открито лечение с Ofev в продължението на изпитването INPULSIS-ON. Медианата на времето на експозиция за пациенти, лекувани с Ofev, както в изпитването INPULSIS, така и в изпитването INPULSIS-ON, е 44,7 месеца (диапазон 11,9-68,3). Експлораторните крайни точки за ефикасност включват годишното понижение на FVC за период от 192 седмици, което е -135,1 (5,8) ml/година при всички лекувани пациенти, и в съответствие с годишното понижение на FVC при пациенти, лекувани с Ofev в изпитванията фаза III INPULSIS (-113,6 ml на година). Профилът на нежеланите събития, свързани с Ofev, в INPULSIS-ON е в съответствие с този в изпитванията фаза III INPULSIS.

Пациенти с ИБФ с напреднало увреждане на белодробната функция (INSTAGE)

INSTAGE е многоцентрово, многонационално, проспективно, рандомизирано, двойнослепо клинично изпитване с паралелни групи при пациенти с ИБФ с напреднало увреждане на белодробната функция (дифузен капацитет на белите дробове за въглероден монооксид (DLCO) ≤ 35 % от прогнозната стойност) в продължение на 24 седмици. 136 пациенти са лекувани с Ofev като монотерапия. Резултатът за първичната крайна точка показва понижение на общия скор по Респираторния въпросник на болница Сейнт Джордж (SGRQ) с -0,77 единици на седмица 12, въз основа на коригираната средна промяна от изходно ниво. Post-hoc сравнение показва, че понижението на FVC при тези пациенти е в съответствие с понижението на FVC при пациенти с по-малко напреднала форма на заболяването и лекувани с Ofev в изпитванията фаза III INPULSIS.

Профилът на безопасност и поносимост на Ofev при пациенти с ИБФ с напреднало увреждане на белодробната функция е в съответствие с наблюдавания в изпитванията фаза III INPULSIS.

Допълнителни данни от изпитването фаза IV INJOURNEY с Ofev 150 mg два пъти дневно и добавен пирфенидон

Съпътстващото лечение с нинтеданиб и пирфенидон е проучено в едно експлораторно открито, рандомизирано изпитване на нинтеданиб 150 mg два пъти дневно с добавен пирфенидон (титриран до 801 mg три пъти дневно) в сравнение с нинтеданиб 150 mg два пъти дневно самостоятелно при 105 рандомизирани пациенти в продължение на 12 седмици. Първичната крайна точка е процентът пациенти със стомашно-чревни нежелани събития от изходно ниво до седмица 12. Стомашно-чревните нежелани събития са чести и съответстват на установения профил на безопасност на всеки компонент. Диария, гадене и повръщане са най-честите

нежелани събития, съобщени съответно при пациенти, лекувани с пирфенидон, добавен към нинтеданиб, спрямо нинтеданиб самостоятелно.

Средните (SE) абсолютни промени от изходно ниво на FVC на седмица 12 са -13,3 (17,4) ml при пациенти, лекувани с нинтеданиб с добавен пирфенидон (n = 48), в сравнение с -40,9 (31,4) ml при пациенти, лекувани с нинтеданиб самостоятелно (n = 44).

Други хронични фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) с прогресивен фенотип

Клиничната ефикасност на Ofev е проучена при пациенти с други хронични фиброзиращи ИББ с прогресивен фенотип в двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване фаза III (INBUILD). Пациентите с ИБФ са изключени. Пациентите с клинична диагноза за хронична фиброзираща ИББ са избрани, ако са имали значима фиброза (повече от 10 % фибротични процеси) при компютърна томография с висока резолюция (КТВР) и с проявени клинични признаци на прогресия (дефинирани като понижаване на FVC ≥ 10 %, понижаване на FVC ≥ 5 % и < 10 % с влошаване на симптомите или резултатите от образното изследване, или влошаващи се симптоми и влошаващи се резултати от образното изследване, всички през 24-те месеца преди скрининга). Изискването е било пациентите да имат FVC по-голям или равен на 45 % от прогнозната стойност и DLCO 30 % до по-малко от 80 % от прогнозната стойност. Изисквало се е пациентите да са с прогресия, въпреки лечението на заболяването, считано за подходящо в клиничната практика за съответната ИББ на пациента.

Общо 663 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават Ofev 150 mg два пъти дневно или съответстващо плацебо за най-малко 52 седмици. Медианата на експозицията на Ofev по време на цялото изпитване е 17,4 месеца, а средната експозиция на Ofev по време на цялото изпитване е 15,6 месеца. Рандомизацията е стратифицирана на базата на потвърдени с КТВР фибротични типове, както е оценено от разчитащите резултатите на централно ниво. Рандомизирани са 412 пациенти с потвърден с КТВР фибротичен тип, съвместим с обикновена интерстициална пневмония (ОИП), и 251 пациенти с други, потвърдени с КТВР, фибротични типове. За анализите в това изпитване са определени 2 съвместни основни популации: всички пациенти (обща популация) и пациенти с потвърден с КТВР фибротичен тип, съвместим с ОИП. Пациентите с други, потвърдени с КТВР, фибротични типове представляват „допълнителна“ популация.

Първичната крайна точка е годишното понижаване на форсирания витален капацитет (FVC) (в ml) за период от 52 седмици. Основните вторични крайни точки са абсолютната промяната от изходно ниво в общия скор по Краткия въпросник на Университетската болница към Кралския колеж в Лондон за интерстициална белодробна болест (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire, K-BILD) на седмица 52, времето до първа остра екзацербация на ИББ или смърт за период от 52 седмици и времето до настъпване на смърт за период от 52 седмици.

Средната (стандартно отклонение [SD, мин.-макс.]) възраст на пациентите е 65,8 (9,8; 27-87) години, а средният FVC в проценти от прогнозна стойност е 69,0 % (15,6; 42-137). Основните клинични диагнози за ИББ в групите, представени в това изпитване, са хиперсензитивен пневмонит (26,1 %), автоимунни ИББ (25,6 %), идиопатична неспецифична интерстициална пневмония (18,9 %), неклассифицируема идиопатична интерстициална пневмония (17,2 %) и други ИББ (12,2 %).

Дизайнът или мощността на изпитването INBUILD нямат за цел да предоставят доказателство за ползата от нинтеданиб при специфични диагностични подгрупи. В подгрупите са демонстрирани последователни ефекти на базата на диагнозите за ИББ. Опитът с нинтеданиб при много редки прогресивни фиброзиращи ИББ е ограничен.

Годишно понижаване на FVC

Годишното понижаване на FVC (в ml) за период от 52 седмици е значително намалено със 107,0 ml при пациентите, получаващи Ofev в сравнение с пациентите, получаващи плацебо (Таблица 9), съответстващо на относителен терапевтичен ефект 57,0 %.

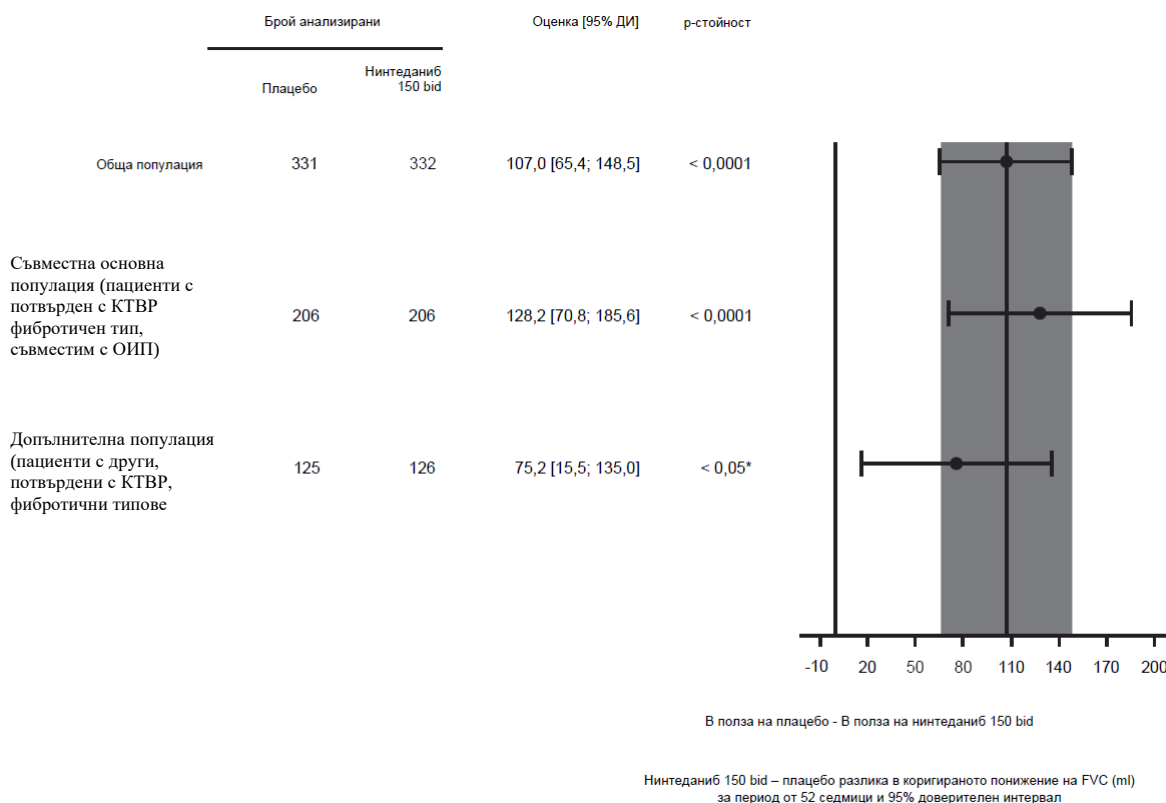
Таблица 9: Годишно понижение на FVC (ml) за период от 52 седмици

	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно
Брой анализирани пациенти	331	332
Понижение ¹ (SE) за период от 52 седмици	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Сравнение спрямо плацебо		
Разлика ¹		107,0
95 % ДИ		(65,4; 148,5)
p-стойност		< 0,0001

¹На базата на регресия с произволен коефициент с фиксирани категорийни ефекти от лечението, потвърден с КТВР тип, фиксирани постоянни ефекти на времето, FVC [ml] на изходно ниво и с включени взаимодействия лечение-време и изходно ниво-време

Подобни резултати са наблюдавани при съвместната основна популация пациенти с потвърден с КТВР фибротичен тип, съвместим с ОИП. Терапевтичният ефект е съвместим при допълнителната популация пациенти с други, потвърдени с КТВР, фибротични типове (p-стойност на взаимодействието 0,2268) (Фигура 2).

Фигура 2 Диаграма тип forest-plot на годишното понижение на FVC (ml) за период от 52 седмици при пациентските популации



* номинална p-стойност (p = 0,014)

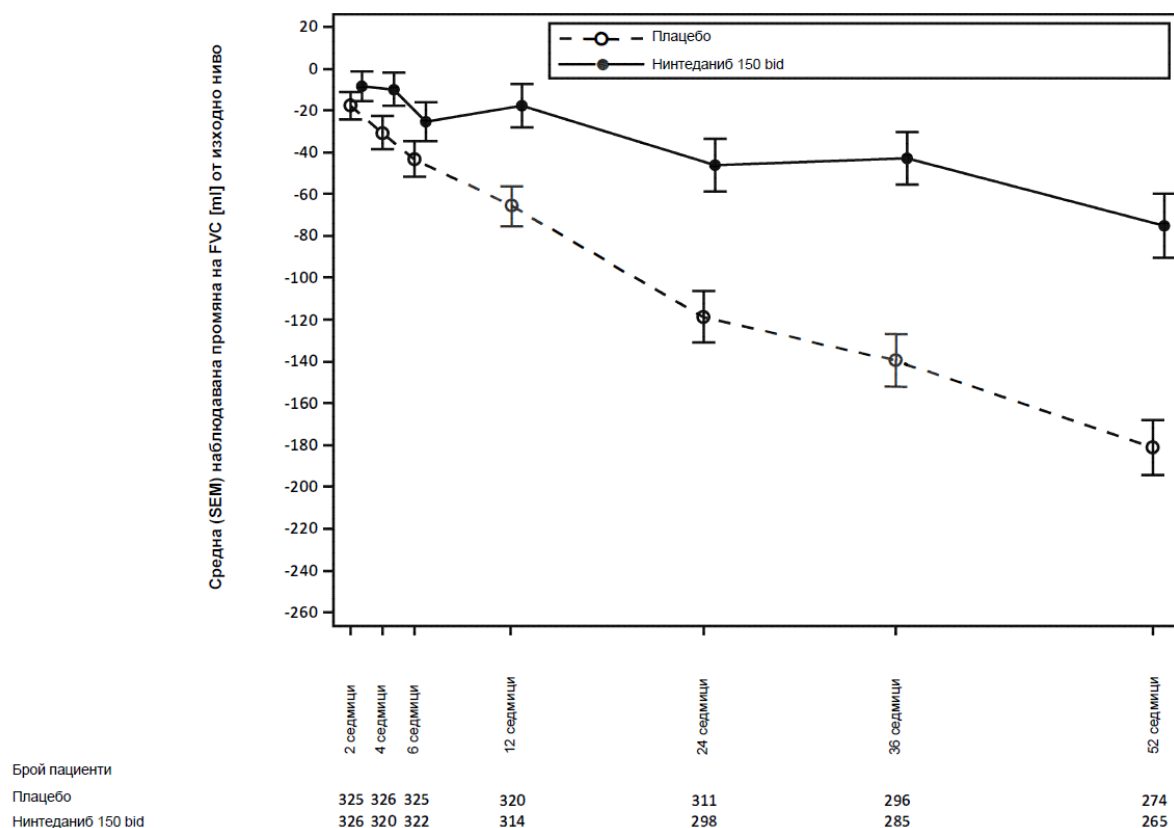
bid = два пъти дневно

Резултатите от ефекта на Ofev по отношение на годишното понижение на FVC са потвърдени от всички предварително определени анализи на чувствителността и са наблюдавани съвместими резултати в предварително определените подгрупи за ефикасност: пол, възрастова група, раса, FVC % от прогнозната стойност на изходното ниво и първоначална основна клинична диагноза за ИББ в групите.

Фигура 3 показва еволюцията на промяната на FVC от изходно ниво във времето при групите

на лечение.

Фигура 3 Средна (SEM) наблюдавана промяна на FVC от изходно ниво (ml) за период от 52 седмици



bid = два пъти дневно

Освен това, благоприятни ефекти на Ofev са наблюдавани по отношение на коригираната средна абсолютна промяна от изходно ниво на FVC % от прогнозната стойност на седмица 52. Коригираната средна абсолютна промяна от изходно ниво до седмица 52 на FVC % от прогнозната стойност е по-ниска в групата на нинтеданиб (-2,62 %) отколкото в групата на плацебо (-5,86 %). Коригираната средна разлика между групите на лечение е 3,24 (95 % ДИ: 2,09; 4,40; номинална $p < 0,0001$).

Анализ на FVC респондерите

Делът на FVC респондерите, дефинирани като пациенти с относително понижение на FVC % от прогнозната стойност не повече от 5 %, е значително по голям в групата на Ofev в сравнение с плацебо. Подобни резултати са наблюдавани при анализи с използване на гранична стойност 10 % (Таблица 10).

Таблица 10: Дял на FVC респондери на седмица 52 в INBUILD

	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно
Брой анализирани пациенти	331	332
5 % гранична стойност		
Брой (%) FVC респондери ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Сравнение спрямо плацебо		
Съотношение на шансовете ²		2,01
95 % ДИ		(1,46; 2,76)
Номинална р-стойност		< 0,0001
10 % гранична стойност		
Брой (%) FVC респондери ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Сравнение спрямо плацебо		
Съотношение на шансовете ²		1,42
95 % ДИ		(1,04; 1,94)
Номинална р-стойност		0,0268

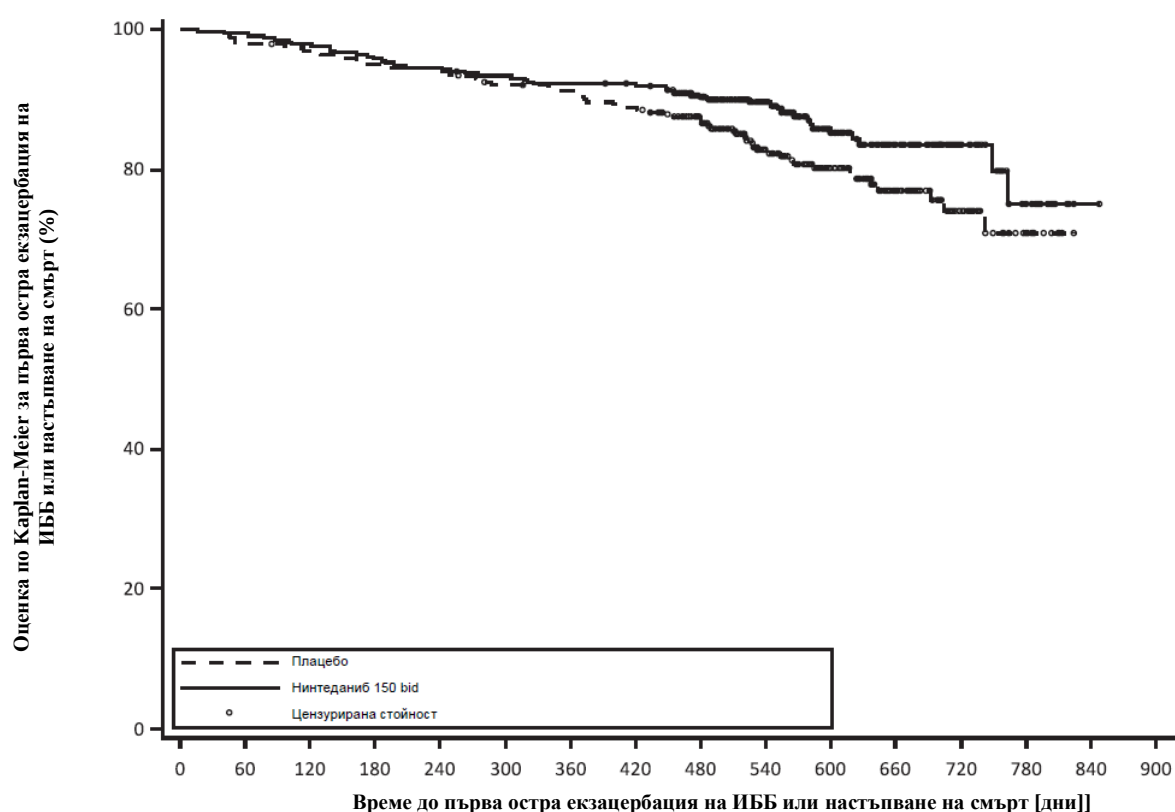
¹ Пациентите респондери са тези без относително понижение на FVC % от прогнозната стойност повече от 5 % или повече от 10 %, в зависимост от граничната стойност, и с оценка на FVC на седмица 52 (пациенти с липсващи данни на седмица 52 се считат за нереспондери).

² На базата на модел на логистична регресия с непрекъснатата ковариата – FVC % от прогнозната стойност на изходно ниво, и бинарна ковариата – потвърден с КТВР фибротичен тип.

Време до първа остра екзацербация на ИББ или настъпване смърт

За целия период на изпитването делът на пациентите с най-малко едно събитие на първа остра екзацербация на ИББ или настъпване на смърт е 13,9 % в групата на Ofev и 19,6 % в групата на плацебо. HR е 0,67 (95 % ДИ: 0,46; 0,98; номинална р = 0,0387), показващо 33 % намаление на риска от първа остра екзацербация на ИББ или настъпване на смърт при пациентите, получаващи Ofev, в сравнение с плацебо (Фигура 4).

Фигура 4 Графика на Kaplan-Meier на времето до първа остра екзацербация на ИББ или настъпване на смърт за периода на цялото изпитване



Брой пациенти с риск

Плацебо	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0
Нинтеданиб 150 bid	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0

bid = два пъти дневно

Анализ на преживяемостта

Рискът от настъпване на смърт е по-нисък в групата на Ofev в сравнение с групата на плацебо. HR е 0,78 (95 % ДИ: 0,50; 1,21; номинална $p = 0,2594$), показващо 22 % намаление на риска от настъпване на смърт при пациентите, получаващи Ofev, в сравнение с плацебо.

Време до прогресия (≥ 10 % абсолютно понижение на FVC % от прогнозната стойност или настъпване на смърт)

В изпитването INBUILD рискът от прогресия (≥ 10 % абсолютно понижение на FVC % от прогнозната стойност) или смърт е понижен при пациентите, лекувани с Ofev. Делът на пациентите със събитие е 40,4 % в групата на Ofev и 54,7 % в групата на плацебо. HR е 0,66 (95 % ДИ: 0,53; 0,83; номинална $p = 0,0003$), показващо 34 % намаление на риска от прогресия (≥ 10 % абсолютно понижение на FVC % от прогнозната стойност) или настъпване на смърт при пациентите, получаващи Ofev, в сравнение с плацебо.

Качество на живот

Коригираната средна промяна от изходно ниво в общия скор по K-BILD на седмица 52 е -0,79 единици в групата на плацебо и 0,55 в групата на Ofev. Разликата между групите на лечение е 1,34 (95 % ДИ: -0,31; 2,98; номинална $p = 0,1115$).

Коригираната средна абсолютна промяна от изходно ниво в скор от частта за симптоми на диспнея на въпросника „Живот с белодробна фиброза“ (Living with Pulmonary Fibrosis, L-PF) на седмица 52 е 4,28 в групата на Ofev в сравнение със 7,81 в групата на плацебо. Коригираната средна разлика между групите в полза на Ofev е -3,53 (95 % ДИ: -6,14; -0,92; номинална $p = 0,0081$). Коригираната средна абсолютна промяна от изходно ниво в скор от частта за

симптоми на кашлица на въпросника L-PF на седмица 52 е -1,84 в групата на Ofev в сравнение с 4,25 в групата на плацебо. Коригираната средна разлика между групите в полза на Ofev е -6,09 (95 % ДИ: -9,65; -2,53; номинална $p = 0,0008$).

Свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ)

Клиничната ефикасност на Ofev е проучена при пациенти със ССк-свързана ИББ в едно двойнослепо, рандомизирано, плацебо-контролирано изпитване фаза III (SENSCIS). Пациентите са диагностицирани със ССк-свързана ИББ на базата на критериите за класификация на ССк на Американския колеж по ревматология/Европейската лига за борба с ревматизма от 2013 г. и сканиране на гръден кош с компютърна томография с висока резолюция (КТВР), проведено през предходните 12 месеца. Общо 580 пациенти са рандомизирани в съотношение 1:1 да получават или Ofev 150 mg два пъти дневно, или наподобяващо го плацебо в продължение на най-малко 52 седмици, от които 576 пациенти са лекувани. Рандомизацията е стратифицирана по статуса на антитопоизомераз-антителата (antitopoisoemerase antibody, ATA). Отделни пациенти са останали на заслепено лечение по проучването в продължение на до 100 седмици (медиана на експозицията на Ofev 15,4 месеца; средна експозиция на Ofev 14,5 месеца).

Първичната крайна точка е годишното понижение на FVC за период от 52 седмици. Основните вторични крайни точки са абсолютната промяна от изходно ниво в модифицирания скор за кожните промени по Rodnan (modified Rodnan Skin Score, mRSS) на седмица 52 и абсолютната промяна от изходно ниво в общия скор по Респираторния въпросник на болница Сейнт Джордж (SGRQ) на седмица 52.

В общата популация 75,2 % от пациентите са жени. Средната (стандартно отклонение [SD, мин.-макс.]) възраст е 54,0 (12,2; 20-79) години. Общо 51,9 % от пациентите са с дифузна кожна системна склероза (ССк) и 48,1 % са с ограничена кожна ССк. Средното (SD) време от първата поява на симптом, различен от синдром на Raynaud, е 3,49 (1,7) години. 49,0 % от пациентите са на постоянна терапия с микофенолат на изходно ниво (46,5 % микофенолат мофетил, 1,9 % микофенолат натрий, 0,5 % микофенолова киселина). Профилът на безопасност при пациентите със или без лечение с микофенолат на изходно ниво е сравним.

Годишно понижение на FVC

Годишното понижение на FVC (в ml) за период от 52 седмици е значително намалено с 41,0 ml при пациентите, получаващи Ofev, в сравнение с пациентите, получаващи плацебо (Таблица 11), съответстващо на терапевтичен ефект 43,8 %.

Таблица 11: Годишно понижение на FVC (ml) за период от 52 седмици

	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно
Брой анализирани пациенти	288	287
Понижение ¹ (SE) за период от 52 седмици	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Сравнение спрямо плацебо		
Разлика ¹		41,0
95 % ДИ		(2,9; 79,0)
p-стойност		< 0,05

¹ На базата на регресия с произволен коефициент с фиксирани категорични ефекти от лечението, ATA статус, пол, фиксирани постоянни ефекти на времето, FVC [ml] на изходно ниво, възраст, ръст и с включени взаимодействия лечение-време и изходно ниво -време. Случаен ефект е включен за специфичните за пациента свободен коефициент (intercept) и време. Грешките при отделния пациент са моделирани чрез неструктурирана матрица на вариация-ковариация. Междундивидуалната вариабилност е моделирана чрез матрица на вариация-вариация на компонентите-ковариация.

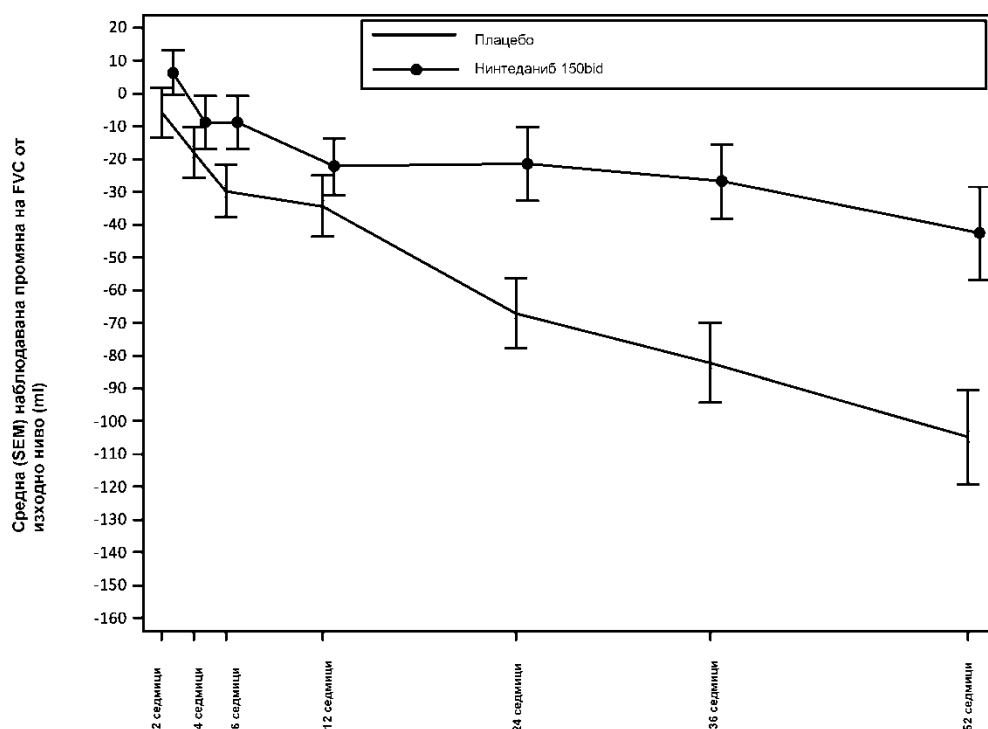
Ефектът на Ofev по отношение на годишното понижение на FVC е подобен при предварително определените чувствителни анализи и не се открива хетерогенност в предварително

определените подгрупи (например по възраст, пол и употреба на микофенолат).

Освен това подобни ефекти са наблюдавани при други крайни точки по отношение на белодробната функция, например абсолютна промяна от изходно ниво на FVC в ml на седмица 52 (Фигура 5 и Таблица 12) и понижениe на FVC в % от прогнозната стойност за период от 52 седмици (Таблица 13), което предоставя допълнително доказателство за ефектите на Ofev върху забавянето на прогресията на ССк-свързана ИББ. При това по-малък брой пациенти в групата на Ofev имат абсолютно понижениe на FVC > 5 % от предвидената стойност (20,6 % в групата на Ofev спрямо 28,5 % в групата на плацебо, съотношение на шансовете (odd ratio, OR) = 0,65, p = 0,0287). Относителното понижениe на FVC в ml > 10 % е сравнимо между двете групи (16,7 % в групата на Ofev спрямо 18,1 % в групата на плацебо, OR = 0,91, p = 0,6842). При тези анализи липсващите стойности за FVC на седмица 52 са попълнени с най-лошата стойност на пациентите при лечението.

Един експлораторен анализ на данни до 100 седмици (максималната продължителност на лечението при SENSICIS) предполага, че по време на лечение ефектът на Ofev върху забавянето на прогресията на ССк-свързана ИББ се задържа след 52-рата седмица.

Фигура 5: Средна (SEM) наблюдавана промяна на FVC от изходно ниво (ml) за период от 52 седмици



Брой пациенти

Плацебо

Нинтеданиб 150 bid

bid = два пъти дневно

Таблица 12: Абсолютна промяна от изходно ниво на FVC (ml) на седмица 52

	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно
Брой анализирани пациенти	288	288
Средна стойност (SD) на изходно ниво	2 541,0 (815,5)	2 458,5 (735,9)
Средна ¹ (SE) промяна от изходно ниво на седмица 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Сравнение спрямо плацебо		
Средна стойност ¹		46,4
95 % ДИ		(8,1; 84,7)
р-стойност		< 0,05

¹На базата на смесен модел за многократни измервания (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM), с фиксирани категорични ефекти на АТА статус, визита, взаимодействие лечение-визита, взаимодействие изходно ниво-визита, възраст, пол и ръст. Визитата е повтарящото се измерване. Грешките при отделния пациент са моделирани чрез неструктурирана структура на вариация-ковариация. Коригираната средна стойност е базирана на всички анализирани пациенти в модела (не само пациентите с измерване на изходно ниво и на седмица 52).

Таблица 13: Годишно понижение на FVC (% от прогнозната стойност) за период от 52 седмици

	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно
Брой анализирани пациенти	288	287
Понижение ¹ (SE) за период от 52 седмици	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Сравнение спрямо плацебо		
Разлика ¹		1,15
95 % ДИ		(0,09; 2,21)
р-стойност		< 0,05

¹ На базата на регресия с произволен коефициент с фиксирани категорични ефекти от лечението, АТА статус, фиксирани постоянни ефекти на времето, FVC [% от прогн.] на изходно ниво и с включени взаимодействия лечение-време и изходно ниво-време. Случаен ефект е включен за специфичните за пациента свободен коефициент (intercept) и време. Грешките при отделния пациент са моделирани чрез неструктурирана матрица на вариация-ковариация. Междундивидуалната вариативност е моделирана чрез матрица на вариация-вариация на компонентите-ковариация

Промяна от изходно ниво в модифицирания скор за кожни промени по Rodnan (mRSS) на седмица 52

Коригираната средна абсолютна промяна от изходно ниво в mRSS на седмица 52 е сравнима между групата на Ofev (-2,17 (95 % ДИ -2,69; -1,65)) и групата на плацебо (-1,96 (95 % ДИ -2,48; -1,45)). Коригираната средна разлика между групите на лечение е -0,21 (95 % ДИ -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Промяна от изходно ниво в общия скор по Респираторния въпросник на болница Сейнт Джордж (SGRQ) на седмица 52

Коригираната средна абсолютна промяна от изходно ниво в общия скор по SGRQ на седмица 52 е сравнима между групата на Ofev (0,81 (95 % ДИ -0,92; 2,55)) и групата на плацебо (-0,88 (95 % ДИ -2,58; 0,82)). Коригираната средна разлика между групите на лечение е 1,69 (95 % ДИ -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Анализ на преживяемостта

Смъртността по време на цялото изпитване е сравнима между групата на Ofev (N = 10; 3,5 %) и групата на плацебо (N = 9; 3,1 %). Анализът на времето до настъпване на смърт по време на цялото проучване показва HR 1,16 (95 % ДИ 0,47; 2,84; p = 0,7535).

QT интервал

При специално проучване при пациенти с бъбречноклетъчен карцином са документирани измерванията на QT/QTc, които показват, че единична перорална доза 200 mg нинтеданиб както и многократни перорални дози 200 mg нинтеданиб, прилагани два пъти дневно в продължение на 15 дни, не удължават QTcF интервала.

Педиатрична популация

Клинично значими, прогресивни фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) и свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ) при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Клиничната безопасност и ефикасност на Ofev при деца и юноши от 6 до 17 години с клинично значими фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) са проучени в едно експлораторно, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано изпитване фаза III (InPedILD 1199.337).

Пациентите са рандомизирани в съотношение 2:1 да получават или Ofev два пъти дневно (доза, коригирани според теглото, което включва употребата на капсула от 25 mg), или съответстващо плацебо в продължение на 24 седмици, последвано от открито лечение с нинтеданиб с варираща продължителност. Използването на стандартно лечение е позволено, ако е клинично показано по преценка на лекуващия лекар.

Първичните цели в изпитването InPedILD са да се оцени експозицията на дозата и безопасността на нинтеданиб при деца и юноши с клинично значима фиброзираща ИББ. Ефикасността е оценена само като вторична цел.

В изпитването InPedILD са включени деца и юноши на възраст 6 до 17 години с клинично значима фиброзираща ИББ и FVC най-малко 25 % от прогнозната стойност. Пациентите са класифицирани като такива с фиброзираща ИББ на базата на данни за фиброза от две сканирания с КТВР (като едното сканиране с КТВР е проведено в рамките на предходните 12 месеца) или данни за фиброза от белодробна биопсия и едно сканиране с КТВР, проведено в рамките на предходните 12 месеца.

Клинично значимото заболяване се определя като скор на Fan ≥ 3 или документирани данни за клинична прогресия в който и да е времеви период. Данните за клинична прогресия са базирани на относително понижение на FVC ≥ 10 % от прогнозната стойност, относително понижение на FVC 5-10 % от прогнозната стойност с влошаващи се симптоми, влошаваща се фиброза от КТВР или други измерители на клинично влошаване, което се отдава на прогресивна белодробна фиброза (напр. повишена нужда от кислород, понижен дифузионен капацитет), въпреки че това не е изискване за включване за пациенти със скор на Fan ≥ 3 .

Рандомизирани са общо 39 пациенти (61,5 % от женски пол). Характеристиките на изходно ниво са:

- 6-11 години: 12 пациенти, 12-17 години: 27 пациенти. Средната [стандартно отклонение (SD)] възраст е 12,6 (3,3) години.
- Средното (SD) тегло е 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 години: 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 години: 49,1 kg (16,0 kg).
- Общият среден Z-скор на ИТМ-за-възраст (SD) е -0,6 (1,8).
- Общият среден Z-скор на FVC (SD) на изходно ниво е -3,5 (1,9).

Най-често срещаните единични диагнози за подлежаща ИББ на включените пациенти са:

- „недостиг на повърхностноактивни протеини“ (нинтеданиб: 26,9%, плацебо: 38,5%),
- „системна склероза“ (нинтеданиб: 15,4%, плацебо: 23,1%),
- „токсичен/радиационен/лекарство-индуциран пневмонит“ (нинтеданиб: 11,5%, плацебо 7,7%).
- „хроничен хиперсензитивен пневмонит“ е съобщен при 2 пациенти (нинтеданиб: 7,7%).

- Останалите диагнози за подлежаща ИББ, всяка от които е съобщена при 1 пациент, са:
 - фиброза след трансплантация на хемопоеични стволови клетки (ТХСК);
 - ювенилен РА,
 - ювенилен идиопатичен артрит;
 - дерматомиозит (ДМ),
 - десквамативен интерстициален пневмонит;
 - грип H1N1;
 - неуточнено (хронична дифузна белодробна болест);
 - Сора синдром;
 - мутация на гена Сора;
 - недиференцирана съединителнотъканна болест;
 - постинфекциозен облитериращ бронхиолит;
 - неуточнена ИББ;
 - идиопатична и
 - Sting-асоциирана васкулопатия.

Резултатите за първичната крайна точка са:

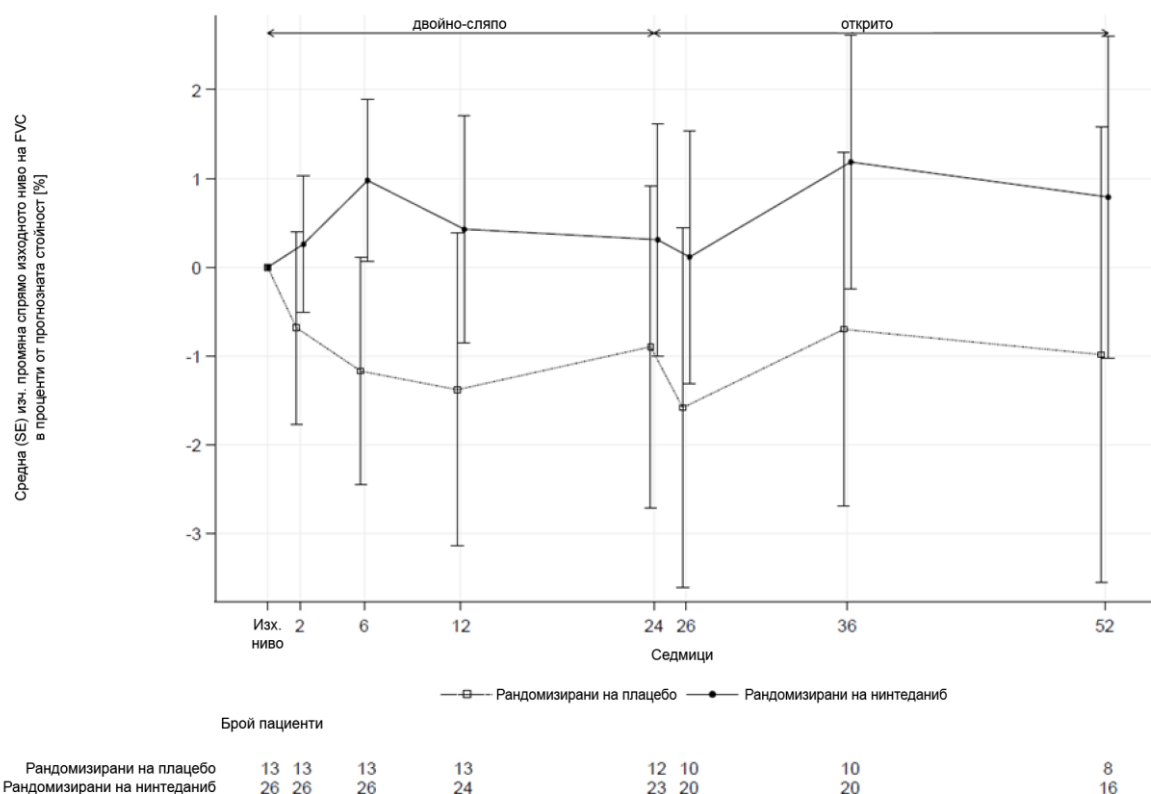
- **Експозиция на нинтеданиб:**
 - Експозицията на нинтеданиб, описана като $AUC_{\tau,ss}$ на базата на взети проби в стационарно състояние, е като цяло сходна при деца и юноши и сравнима с $AUC_{\tau,ss}$, наблюдавана при възрастни (вж. точка 5.2).
- **Нежелани събития, възникнали в резултат на лечението (Седмица 24):**
 - Група на нинтеданиб: 84,6% от пациентите (6-11 години: 75,0 %, 12-17 години: 88,9 %)
 - Група на плацебо: 84,6% от пациентите (6-11 години: 100 %, 12-17 години: 77,8 %)

Промяната във форсирания витален капацитет - FVC % от прогнозната стойност е проучена като вторична крайна точка за ефикасност. Резултати (Фигура 6):

- **Седмица 24:**
 - Група на нинтеданиб: Коригирана средна промяна = 0,31 (95 % ДИ: -2,36; 2,98)
 - Група на плацебо: Коригирана средна промяна = -0,89 (95 % ДИ: -4,61; 2,82)
 - Разлика във FVC % от прогнозната стойност: 1,21 (95% ДИ: -3,40; 5,81) в полза на нинтеданиб.
- **Седмица 52:**
 - Рандомизирана група на нинтеданиб: Коригирана средна промяна = 0,79 (95 %ДИ: -2,95; 4,53)
 - Рандомизирана група на плацебо: Коригирана средна промяна = -0,98 (95 % ДИ: -6,26; 4,30)

По отношение на крайната точка „FVC % от прогнозната стойност“ и редица други експлораторни крайни точки за ефикасност е наблюдавана голяма вариабилност в отговора към лечението с нинтеданиб сред педиатричните пациенти.

Фигура 6: Коригирана средна стойност (SE) на абсолютната промяна от изходното ниво на FVC % от прогнозната стойност за период от 52 седмици – лекувана група*



* След 24 седмици лечение всички пациенти са получавали нинтеданиб в откритата фаза на изпитването.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ofev във всички подгрупи на педиатричната популация при ИБФ.

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ofev при педиатричната популация под 6-годишна възраст при фиброзиращи ИББ (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Нинтеданиб достига максимални плазмени концентрации приблизително 2-4 часа след перорално приложение под формата на мека желатинова капсула в нахранено състояние (интервал 0,5-8 часа). Абсолютната бионаличност на доза 100 mg е 4,69 % (90 % ДИ: 3,615-6,078) при здрави доброволци. Абсорбцията и бионаличността намаляват в резултат от ефектите на транспортерите и значителния метаболизъм при първо преминаване. Експозицията на нинтеданиб се увеличава пропорционално на дозата в дозовия диапазон 50-450 mg един път дневно и 150-300 mg два пъти дневно. Плазмени концентрации в стационарно състояние се достигат в рамките на една седмица от започване на приложението.

След прием на храна експозицията на нинтеданиб се повишава с около 20 % в сравнение с приложение на гладно (ДИ: 95,3-152,5 %) и абсорбцията се забавя (медиана на t_{max} на гладно: 2,00 часа; в нахранено състояние: 3,98 часа).

В едно *in vitro* проучване разбъркването на капсули нинтеданиб в малко количество ябълково пюре или шоколадов пудинг за период до 15 минути няма никакво въздействие върху фармацевтичното качество. Набъбване и деформация на капсулите поради поемане на вода от желатиновата капсула се наблюдава, когато се оставят в мека храна за по-дълго време. Поради това приемът на капсулите с мека храна не се очаква да промени клиничния ефект, когато се

приемат веднага.

В проучване с единична доза на относителната бионаличност на нинтеданиб при здрави възрастни участници от мъжки пол, е установено, че бионаличността на дозата, приложена като една мека желатинова капсула 100 mg или като четири меки желатинови капсули 25 mg, е сходна и при двете лечения.

Разпределение

Нинтеданиб следва най-малкото двуфазна кинетика на диспозиция. След интравенозна инфузия се наблюдава висок обем на разпределение (V_{ss} : 1 050 l; 45,0 % gCV).

In vitro нинтеданиб се свързва във висока степен с протеините в човешка плазма, със свързана фракция 97,8 %. Счита се, че серумният албумин е основният свързващ протеин. Нинтеданиб се разпределя предимно в плазмата със съотношение кръв/плазма 0,869.

Биотрансформация

Основната метаболитна реакция при нинтеданиб е хидролитично разцепване чрез естерази, водещо до свободна киселинна група BIBF 1202. В последствие BIBF 1202 се глюкуронира чрез уридин 5'-дифосфо-глюкуронозилтрансферазни ензими (UGT), по-точно UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 и UGT 1A10 до BIBF 1202 глюкуронид.

Само малка част от биотрансформацията на нинтеданиб се осъществява чрез CYP метаболитни пътища, като основният участващ ензим е CYP 3A4. Основният CYP-зависим метаболит не се открива в плазмата при проучването на абсорбцията, разпределението, метаболизма и екскрецията (APME) при хора. *In vitro* на CYP-зависимия метаболизъм се падат около 5 % в сравнение с 25 % естерно разцепване. Нинтеданиб, BIBF 1202 и BIBF 1202 глюкуронид не инхибират и не индуцират CYP ензимите и при предклиничните проучвания. Поради това не се очакват взаимодействия от типа лекарство-лекарство на нинтеданиб и субстрати на CYP, инхибитори на CYP или индуктори на CYP.

Елиминиране

Общият плазмен клирънс след интравенозна инфузия е висок (CL: 1 390 ml/min; 28,8 % gCV). Уринарната екскреция на непромененото активно вещество за 48 часа е около 0,05 % от дозата (31,5 % gCV) след перорално и около 1,4 % от дозата (24,2 % gCV) след интравенозно приложение; бъбречният клирънс е 20 ml/min (32,6 % gCV). Основният път на елиминиране на свързаната с лекарството радиоактивност след перорално приложение на [14 C] нинтеданиб е чрез екскреция с фекаса/жлъчката (93,4 % от дозата; 2,61 % gCV). Делът на бъбречната екскреция в общия клирънс е нисък (0,649 % от дозата; 26,3 % gCV). Приема се, че цялостното елиминиране завършва (над 90 %) в рамките на 4 дни след приложение. Терминалният полуживот на нинтеданиб е между 10 и 15 часа (gCV % приблизително 50 %).

Линейност/нелинейност

Може да се приеме, че фармакокинетиката (ФК) на нинтеданиб е линейна по отношение на времето (т.е. данните от приложението на единична доза могат да бъдат екстраполирани към данните от приложението на многократни дози). Кумулирането при многократно приложение е 1,04 пъти по-голямо по отношение на C_{max} и 1,38 пъти по-голямо по отношение на AUC_{τ} . Най-ниските концентрации на нинтеданиб остават стабилни за повече от една година.

Транспорт

Нинтеданиб е субстрат на P-gp. За информация относно потенциала за взаимодействие на нинтеданиб с този транспортер вижте точка 4.5. Установено е, че нинтеданиб не е субстрат или инхибитор на OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 или MRP-2 *in vitro*. Нинтеданиб не е субстрат и на BCRP. Наблюдаван е само слаб инхибиторен потенциал спрямо OCT-1, BCRP и P-gp *in vitro*, за който се приема, че има малка клинична значимост. Същото се отнася за нинтеданиб, като субстрат на OCT-1.

Популационен фармакокинетичен анализ при специални популации

Фармакокинетичните (ФК) свойства на нинтеданиб са сходни при здрави доброволци, пациенти с ИБФ, пациенти с други хронични фиброзиращи ИББ с прогресивен фенотип, пациенти със ССк-свързана ИББ и онкологични пациенти. На базата на резултатите от популационен ФК (ПопФК) анализ при пациенти с ИБФ и недребноклетъчен рак на белия дроб (НДКРБД) (N = 1 191) и дескриптивни проучвания, експозицията на нинтеданиб не се повлиява от пола (коригиран за телесно тегло), лека и умерена степен на бъбречно увреждане (оценено чрез креатининовия клирънс), консумацията на алкохол и R-гр генотипа.

ПопФК анализи показват умерени ефекти върху експозицията на нинтеданиб в зависимост от възрастта, телесното тегло и расата (вж. по-долу). На базата на наблюдаваната висока интериндивидуална вариабилност на експозицията се приема, че умерените ефекти не са клинично значими (вж. точка 4.4).

Възраст

Експозицията на нинтеданиб нараства линейно с нарастване на възрастта. $AUC_{t,ss}$ намалява с 16 % при 45-годишен пациент и се увеличава с 13 % при 76-годишен пациент в сравнение с пациент на възраст 62 години (медиана). Възрастовият диапазон, обхванат от анализа, е 29 до 85 години; приблизително 5 % от популацията са по-възрастни от 75 години. На базата на ПопФК модел се наблюдава повишаване на експозицията на нинтеданиб с приблизително 20-25 % при пациенти на възраст ≥ 75 години в сравнение с пациенти на възраст под 65 години.

Педиатрична популация

Въз основа на анализа на фармакокинетичните данни от проучване InPedILD (1199.337), пероралното приложение на нинтеданиб съгласно алгоритъма за дозиране на базата на теглото води до експозиция в диапазона, наблюдаван при възрастни пациенти. Наблюдаваните средни геометрични $AUC_{t,ss}$ стойности (геометричен коефициент на вариация) на експозицията са 175 ng/ml·h (85,1 %) и 167 ng/ml·h (83,6 %) съответно при 10 пациенти на възраст 6 до 11 години и 23 пациенти на възраст 12 до 17 години.

Анализите за експозиция-отговор, извършени с данните от проучване InPedILD, демонстрират наличие на подобна на E_{max} връзка между експозицията и FVC % от прогнозната стойност, както и Z-скора за FVC, което се подкрепя от данните при възрастни. За FVC % от прогнозната стойност EC_{50} е 4,4 ng/ml (относителна стандартна грешка: 28,6), докато за Z-скора за FVC EC_{50} е 5,0 ng/ml (относителна стандартна грешка: 75,3 %).

Нинтеданиб не е проучен при деца и юноши с чернодробно увреждане.

При деца и юноши с фиброзиращи ИББ и лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) популационното фармакокинетично моделиране показва, че препоръчителните намаления на дозата (вж. точка 4.2) водят до експозиции, отговарящи на експозициите на нинтеданиб при възрастни пациенти с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh) при съответната препоръчителна намалена доза.

Телесно тегло

Наблюдавана е обратна корелация между телесното тегло и експозицията на нинтеданиб. $AUC_{t,ss}$ се увеличава с 25 % при пациент с тегло 50 килограма (5^{ти} персентил) и намалява с 19 % при пациент с тегло 100 килограма (95^{ти} персентил) в сравнение с пациент с тегло 71,5 kg (медиана).

Раса

Средната експозиция на нинтеданиб в популацията е 33 - 50 % по-висока при пациенти от китайски, тайвански и индийски произход и 16 % по-висока при пациенти от японски произход, докато при пациенти от корейски произход е 16 - 22 % по-ниска в сравнение с европейската раса (коригирани за телесно тегло). Данните за индивиди от афроамерикански произход са много ограничени, но са в същия диапазон като при пациенти от европейската раса.

Чернодробно увреждане

В едно специално проучване фаза I с приложение на единична доза и в сравнение със здрави участници, експозицията на нинтеданиб въз основа на C_{max} и AUC е 2,2-пъти по-висока при

доброволци с лека степен на чернодробно увреждане (клас А по Child Pugh; съответно 90 % ДИ 1,3-3,7 за $C_{\max}$ и 1,2-3,8 за AUC). При доброволци с умерена степен на чернодробно увреждане (клас В по Child Pugh) експозицията е съответно 7,6 пъти по-висока въз основа на $C_{\max}$ (90 % ДИ 4,4-13,2) и 8,7 пъти по-висока (90 % ДИ 5,7-13,1) въз основа на AUC в сравнение със здрави доброволци. Не са проучвани участници с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child Pugh).

Съпътстващо лечение с пирфенидон

В специално фармакокинетично проучване е изследвано съпътстващо лечение с нинтеданиб и пирфенидон при пациенти с ИБФ. Група 1 е получила единична доза 150 mg нинтеданиб преди и след възходящо титриране до 801 mg пирфенидон три пъти дневно в стационарно състояние (N = 20 лекувани пациенти). Група 2 е получила лечение в стационарно състояние с 801 mg пирфенидон три пъти дневно и е направен ФК профил преди и след най-малко 7 дни едновременно лечение със 150 mg нинтеданиб два пъти дневно (N = 17 лекувани пациенти). В група 1 коригираното средно геометрично съотношение (90 % доверителен интервал (ДИ)) е съответно 93 % (57 %-151 %) и 96 % (70 %-131 %) за $C_{\max}$ и AUC_{0-tz} на нинтеданиб (n = 12 за интраиндивидуално сравнение). В група 2 коригираното средно геометрично съотношение (90 % (ДИ)) е съответно 97 % (86 %-110 %) и 95 % (86 %-106 %) за $C_{\max,ss}$ и $AUC_{\tau,ss}$ на пирфенидон (n = 12 за интраиндивидуално сравнение).

Въз основа на тези резултати, няма данни за значимо фармакокинетично взаимодействие от типа лекарство-лекарство между нинтеданиб и пирфенидон, когато се прилагат в комбинация (вж. точка 4.4).

Съпътстващо лечение с бозентан

В специално фармакокинетично проучване е изследвано съпътстващо лечение на Ofev с бозентан при здрави доброволци. Участниците са получили единична доза 150 mg Ofev преди и след многократно прилагане на 125 mg бозентан два пъти дневно в стационарно състояние. Коригираното средно геометрично съотношение (90 % доверителен интервал (ДИ)) е съответно 103 % (86 %-124 %) и 99 % (91 %-107 %) за $C_{\max}$ и AUC_{0-tz} на нинтеданиб (n = 13), показващо, че едновременното приложение на нинтеданиб с бозентан не променя фармакокинетиката на нинтеданиб.

Съпътстващо лечение с перорални хормонални контрацептиви

В специално фармакокинетично проучване пациентки със ССк-свързана ИББ са получили единична доза комбинация от 30 µg етиниестрадиол и 150 µg левоноргестрел преди и след прилагане на 150 mg нинтеданиб два пъти дневно в продължение на най-малко 10 дни. Коригираното средно геометрично съотношение (90 % доверителен интервал (ДИ)) е съответно 117 % (108 %-127 %; $C_{\max}$) и 101 % (93 %-111%; AUC_{0-tz}) за етиниестрадиол и 101 % (90 %-113 %; $C_{\max}$) и 96 % (91 %-102 %; AUC_{0-tz}) за левоноргестрел (n = 15), което показва, че едновременното приложение на нинтеданиб няма значим ефект върху плазмената експозиция на етиниестрадиол и левоноргестрел.

Връзка експозиция-отговор

Анализите за експозиция-отговор на пациенти с ИБФ и други хронични фиброзиращи ИББ с прогресивен фенотип показват слаба връзка между плазмената експозиция на нинтеданиб и повишени нива на ALT и/или AST. Действителната приложена доза може да е по-добър прогностичен критерий за риска от развитие на диария с всякаква тежест, въпреки че плазмената експозиция не може да бъде изключена като определящ рисков фактор (вж. точка 4.4).

За анализи за експозиция-отговор при педиатричната популация вижте подточка „Педиатрична популация“.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсикология

Проучванията за токсичност с приложение на единична доза при плъхове и мишки показват нисък потенциал за остра токсичност на нинтеданиб. При проучвания за токсичност при

многократно прилагане при ювенилни плъхове са наблюдавани необратими промени на емайла и дентина в постоянно бързорастящите резци, но не и в премоларите или моларите. Освен това е наблюдавано задебеляване на епифизните растежни плочки по време на фазите на костен растеж, което е обратимо след спиране на лечението. Тези промени са познати от други VEGFR-2 инхибитори и може да се приеме, че са ефекти на класа.

При проучванията за токсичност при животни, които не са гризачи, са наблюдавани диария и повръщане, придружени от намалена консумация на храна и загуба на телесно тегло.

Няма данни за повишаване на чернодробните ензими при плъхове, кучета и дългоопашати макаци. Леки повишения на чернодробните ензими, които не се дължат на сериозни нежелани ефекти, като диария, са наблюдавани само при макаци резус.

Репродуктивна токсичност

При плъхове са наблюдавани ембриофетален леталитет и тератогенни ефекти при нива на експозиция, по-ниски от експозицията при хора при максималната препоръчителна доза за хора (МПДХ) 150 mg два пъти дневно. Ефекти върху развитието на аксиалния скелет и върху развитието на големите артерии са забелязани и при субтерапевтични нива на експозиция.

При зайци са наблюдавани ембриофетален леталитет и тератогенни ефекти при експозиция, приблизително 3 пъти по-висока от тази при МПДХ, но съмнителни ефекти върху ембриофеталното развитие на аксиалния скелет и сърцето са наблюдавани при експозиция, по-малка от тази при МПДХ 150 mg два пъти дневно.

При едно проучване за токсичност за пре- и постнаталното развитие при плъхове, ефекти върху пре- и постнаталното развитие са наблюдавани при експозиция, по-ниска от тази при МПДХ.

Едно проучване за влиянието върху фертилитета при мъжки животни и ранното ембрионално развитие до имплантацията при плъхове не показва ефекти върху репродуктивната система и фертилитета при мъжки животни.

При плъхове малки количества изотопно маркиран нинтеданиб и/или метаболити се екскретират в млякото ($\leq 0,5$ % от приложената доза).

От 2-годишните проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове няма данни за канцерогенен потенциал на нинтеданиб.

Проучванията за генотоксичност не показват мутагенен потенциал на нинтеданиб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

триглицериди, средноверижни
твърди мазнини
соев лецитин (E322)

Състав на капсулата

желатин
глицерол (85 %)
титанов диоксид (E171)
железен оксид, червен (E172)
железен оксид, жълт (E172)

Печатно мастило (приложимо само за Ofev 25 mg меки капсули)

шеллак

черен железен оксид (E172)

пропиленгликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

Ofev 25 mg меки капсули

4 години

Ofev 100 и 150 mg меки капсули

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Блистер

Да не се съхранява над 25 °C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка

Да не се съхранява над 25 °C. Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ofev 25 mg меки капсули

Ofev 25 mg меки капсули се предлага в следните видове опаковки:

- 60 × 1 меки капсули в перфорирани блистери с единични дози от алуминий/алуминий
- 60 меки капсули в бутилка от HDPE (пластмасова) с капачка на винт
- 120 меки капсули в бутилка от HDPE (пластмасова) с капачка на винт
- 180 меки капсули в бутилка от HDPE (пластмасова) с капачка на винт

Ofev 100 mg меки капсули

Ofev 100 mg меки капсули се предлага в следните видове опаковки:

- 30 × 1 меки капсули в перфорирани блистери с единични дози от алуминий/алуминий
- 60 × 1 меки капсули в перфорирани блистери с единични дози от алуминий/алуминий

Ofev 150 mg меки капсули

Ofev 150 mg меки капсули се предлага в следните видове опаковки:

- 30 × 1 меки капсули в перфорирани блистери с единични дози от алуминий/алуминий
- 60 × 1 меки капсули в перфорирани блистери с единични дози от алуминий/алуминий

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

В случай на контакт със съдържимото на капсулата, ръцете трябва да се измият веднага с обилно количество вода (вж. точка 4.2).

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ofev 25 mg меки капсули

EU/1/14/979/009

EU/1/14/979/010

EU/1/14/979/011

EU/1/14/979/012

Ofev 100 mg меки капсули

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg меки капсули

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 януари 2015 г.

Дата на последно подновяване: 23 септември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА
УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
ГЕРМАНИЯ

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
ФРАНЦИЯ

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР 25 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 25 mg меки капсули
нинтеданиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 25 mg нинтеданиб (като езилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Меки капсули

60 × 1 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °C.
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/979/009

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ofev 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БУТИЛКА 25 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 25 mg меки капсули
нинтеданиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 25 mg нинтеданиб (като езилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Меки капсули

60 меки капсули
120 меки капсули
180 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °C.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/979/010
EU/1/14/979/011
EU/1/14/979/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ofev 25 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР 100 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 100 mg меки капсули
нинтеданиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (като езилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Меки капсули

30 × 1 меки капсули

60 × 1 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ofev 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА ЗА БЛИСТЕР 150 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 150 mg меки капсули
нинтеданиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (като езилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Меки капсули

30 × 1 меки капсули

60 × 1 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ofev 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР 25 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 25 mg капсули
нинтеданиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Не отваряйте преди употреба.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР 100 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 100 mg капсули
нинтеданиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Не отваряйте преди употреба.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР 150 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 150 mg капсули
нинтеданиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Не отваряйте преди употреба.

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ ЗА БУТИЛКА 25 mg

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 25 mg меки капсули
нинтеданиб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка капсула съдържа 25 mg нинтеданиб (като езилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин. За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Меки капсули

60 меки капсули
120 меки капсули
180 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се съхранява над 25 °C.
Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/979/010
EU/1/14/979/011
EU/1/14/979/012

13. ПАРТИДЕН НОМЕР, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ofev 25 mg меки капсули нинтеданиб (nintedanib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ofev и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ofev
3. Как да приемате Ofev
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ofev
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ofev и за какво се използва

Ofev съдържа активното вещество нинтеданиб, лекарство, принадлежащо към класа на така наречените тирозинкиназни инхибитори и се използва за лечение на следните заболявания:

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ) при възрастни

ИБФ е заболяване, при което тъканта на белите дробове с времето задебелява, уплътнява се и се развива съединителна тъкан. В резултат, развитата се съединителна тъкан намалява възможността за пренасяне на кислород от белите дробове в кръвообращението и става трудно да се диша дълбоко. Ofev помага да се намали по-нататъшното образуване на съединителна тъкан и уплътняване на белите дробове.

Други хронични фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) с прогресивен фенотип при възрастни

Освен ИБФ има и други заболявания, при които тъканта на белите дробове с времето задебелява, уплътнява се и се замества със съединителна тъкан (белодробна фиброза), и продължава да се влошава (прогресивен фенотип). Примерите за такива заболявания са хиперсензитивен пневмонит, автоимунни ИББ (напр. ревматоиден артрит, свързан с ИББ), идиопатична неспецифична интерстициална пневмония, неклассифицируема идиопатична интерстициална пневмония и други ИББ. Ofev помага за намаляване на по-нататъшното образуване на съединителна тъкан и уплътняване на белите дробове.

Клинично значими, прогресивни фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Белодробна фиброза може да възникне при пациенти с интерстициална белодробна болест при деца (ИББД). В такива случаи тъканта в белия дроб при деца и юноши с течение на времето се удебелява, уплътнява се и се образува ръбцова тъкан. Ofev помага да се намали по-нататъшното образуване на ръбцова тъкан и уплътняване на белите дробове.

Свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ) при възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години

Системната склероза (ССк), известна също като склеродермия (и ювенилна системна склероза

при деца и юноши), е рядко хронично автоимунно заболяване, което засяга съединителната тъкан в много части на тялото. ССк причинява фиброза (образуване на съединителна тъкан и уплътняване) на кожата и други вътрешни органи, като белите дробове. Когато белите дробове са засегнати от фиброза, това се нарича интерстициална белодробна болест (ИББ), а заболяването – ССк-свързана ИББ. Фиброзата в белите дробове намалява способността за пренасяне на кислород в кръвния поток и дихателният капацитет се понижава. Ofev помага за намаляване на по-нататъшното образуване на съединителна тъкан и уплътняване на белите дробове.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ofev

Не приемайте Ofev

- ако сте бременна,
- ако сте алергични към нинтеданиб, към фъстъци или соя, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Ofev:

- ако имате или сте имали чернодробни проблеми;
- ако имате или сте имали проблеми с бъбреците, или ако в урината Ви е установено повишено количество протеин;
- ако имате или сте имали проблеми, свързани с кръвене;
- ако приемате лекарства за разреждане на кръвта (като варфарин, фенпрокумон или хепарин) за предотвратяване на кръвосъсирване;
- ако приемате пирфенидон, тъй като това може да повиши риска от диария, гадене, повръщане и чернодробни проблеми;
- ако имате или сте имали проблеми със сърцето (например сърдечен инфаркт);
- ако наскоро сте били оперирани. Нинтеданиб може да повлияе на начина на заздравяване на раните. По тази причина лечението Ви с Ofev обикновено ще бъде прекъснато, ако Ви предстои операция. Вашият лекар ще реши кога да възобнови лечението Ви с това лекарство.
- ако имате високо кръвно налягане;
- ако имате необичайно високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробна хипертония);
- ако имате или сте имали аневризма (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд.

На базата на тази информация Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, например да провери функцията на черния Ви дроб. Вашият лекар ще обсъди с Вас резултатите от тези изследвания и ще реши дали може да получавате Ofev.

Незабавно информирайте Вашия лекар, докато приемате това лекарство:

- ако получите диария. Важно е лечението на диарията да започне рано (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“).
- ако повръщате или имате гадене;
- ако имате необясними симптоми, като например пожълтяване на кожата или на бялата част на очите (жълтеница), тъмна или кафява (с цвят на чай) урина, болка в горната дясна част на корема, кръвене или по-лесно от нормалното образуване на синини, или усещане за умора. Това може да са симптоми на сериозни чернодробни проблеми.
- ако имате силна болка в областта на стомаха, повишена температура, втрисане, гадене, повръщане или втвърдяване или раздуване на корема, тъй като това може да са симптоми на пробив на стената на червата (стомашно-чревна перфорация). Също така трябва да кажете на Вашия лекар, ако в миналото сте имали пептични язви или дивертикулна болест или провеждате съпътстващо лечение с противовъзпалителни лекарства (НСПВС) (използвани да помогнат за облекчаване на болката и намаляване на отока) или стероиди (използвани при възпаление и алергии), тъй като това може да увеличи риска;

- ако имате комбинация от тежка болка или спазми в стомаха, ясна кръв в изпражненията или диария, тъй като това може да са симптоми на възпаление на червата от недостатъчно кръвоснабдяване;
- ако имате болка, оток, зачервяване, затопляне на крайник, тъй като това може да са симптоми на кръвен съсирек в една от вените Ви (вид кръвоносен съд);
- ако имате тежест или болка в гърдите, обикновено в лявата страна на тялото, болка във врата, челюстта, рамото или ръката, ускорен пулс, задух, гадене, повръщане, тъй като това може да са симптоми на сърдечен инфаркт;
- ако имате голямо кървене;
- ако получавате синини, имате кървене, повишена температура, умора и обърканост. Това може да е признак за увреждане на кръвоносните съдове, познато като тромботична микроангиопатия (ТМА);
- ако получите симптоми като главоболие, зрителни промени, обърканост, гърч или други неврологични нарушения, като слабост в ръка или крак, със или без високо кръвно налягане. Това може да са симптоми на мозъчно заболяване, наречено синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES).

Деца и юноши

Ofev не трябва да се приема от деца на възраст под 6 години.

Вашият лекар може да извършва редовни стоматологични прегледи, най-малко на всеки 6 месеца, докато не завърши развитието на зъбите, и да следи растежа Ви ежегодно (чрез образно изследване на костите), докато приемате това лекарство.

Други лекарства и Ofev

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства от растителен произход и лекарства, отпускани без лекарско предписание.

Ofev може да взаимодейства с някои други лекарства. Следните лекарства са примери за лекарства, които може да повишат нивата на нинтеданиб в кръвта и следователно да повишат риска от нежелани реакции (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“):

- лекарство за лечение на гъбични инфекции (кетоконазол)
- лекарство за лечение на бактериални инфекции (еритромицин)
- лекарство, което има ефект върху имунната система (циклоспорин)

Следните лекарства са примери за лекарства, които може да понижат нивата на нинтадиниб в кръвта и така да понижат ефективността на Ofev:

- антибиотик, използван за лечение на туберкулоза (рифампицин)
- лекарства за лечение на гърчове (карбамазепин, фенитоин)
- лекарство от растителен произход за лечение на депресия (жълт кантарион)

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не приемайте това лекарство по време на бременност, понеже то може да навреди на все още нероденото Ви бебе и да причини вродени дефекти.

Трябва да Ви бъде направен тест за бременност, за да е сигурно, че не сте бременна, преди да започнете лечение с Ofev. Моля, говорете с Вашия лекар.

Контрацепция

- Жени, които могат да забременеят, трябва да използват високоефективен метод за контрол на раждаемостта, за да се предпазят от забременяване, когато започнат да приемат Ofev, докато приемат Ofev и най-малко 3 месеца след спиране на лечението.
- Трябва да обсъдите най-подходящите за Вас методи за контрацепция с Вашия лекар.

- Повръщане и/или диария или други стомашно-чревни заболявания могат да повлияят абсорбцията на пероралните хормонални контрацептиви, като таблетки за контрол на раждаемостта, и да намалят тяхната ефективност. По тази причина, ако имате такива заболявания, говорете с Вашия лекар, за да обсъдите алтернативен, по-подходящ метод за контрацепция.
- Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако забременеете или смятате, че може да сте бременна по време на лечението с Ofev.

Кърмене

Не кърмете по време на лечението с Ofev, понеже не може да се изключи риск от увреждане на кърменото дете.

Шофиране и работа с машини

Ofev може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате зле.

Ofev съдържа соев лецитин

Ако сте алергични към соя или фъстъци, не използвайте това лекарство (вижте точка 2, в „Не приемайте Ofev“).

3. Как да приемате Ofev

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Приемайте капсулите два пъти дневно през интервал от приблизително 12 часа по едно и също време всеки ден, например една капсула сутрин и една капсула вечер. Това осигурява поддържане на постоянно количество нинтеданиб в кръвообращението. Поглъщайте капсулите цели с вода и не ги дъвчете. Препоръчва се капсулите да се приемат с храна, т.е. по време на или непосредствено преди или след хранене. Не отваряйте и не смачквайте капсулата (вижте точка 5, в „Как да съхранявате Ofev“).

За по-лесно преглъщане можете да приемате капсулите с малко количество (една чаена лъжичка) охладена, или със стайна температура, мека храна, като ябълково пюре или шоколадов пудинг. Преглътнете незабавно и не дъвчете капсулата, за да е сигурно, че остава цяла.

Възрастни

Препоръчителната доза е една капсула от 150 mg два пъти дневно (общо 300 mg на ден). Не приемайте повече от препоръчителната доза от две капсули Ofev 150 mg на ден.

Ако не понасяте препоръчителната доза от две капсули Ofev 150 mg на ден (вижте възможните нежелани реакции в точка 4), Вашият лекар може да намали дневната доза Ofev. Не намалявайте дозата и не прекъсвайте лечението по собствена преценка, без първо да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Вашият лекар може да намали препоръчителната Ви доза до два пъти по 100 mg на ден (общо 200 mg на ден). В този случай Вашият лекар ще предпише Ofev 100 mg капсули за лечението Ви. Не приемайте повече от препоръчителната доза от две Ofev 100 mg капсули на ден, ако дневната Ви доза е намалена до 200 mg на ден.

Употреба при деца и юноши

Препоръчителната доза зависи от теглото на пациента.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако в даден момент по време на лечението теглото на пациента е под 13,5 kg.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате проблеми с черния дроб.

Вашият лекар ще определи правилната доза. Вашият лекар може да коригира дозата в хода на лечението.

Ако не понасяте препоръчителната дневна доза Ofev капсули (вижте възможните нежелани реакции в точка 4), Вашият лекар може да намали дневната доза Ofev.

Не намалявайте дозата, нито спирайте лечението самостоятелно, без първо да сте се консултирали с Вашия лекар.

Дозиране на Ofev капсули въз основа на теглото при деца и юноши:

Диапазон на теглото в килограми (kg)	Доза Ofev в милиграми (mg)
13,5–22,9 kg	50 mg (две капсули 25 mg) два пъти дневно
23,0–33,4 kg	75 mg (три капсули 25 mg) два пъти дневно
33,5–57,4 kg	100 mg (една капсула 100 mg или четири капсули 25 mg) два пъти дневно
57,5 kg и повече	150 mg (една капсула 150 mg или шест капсули 25 mg) два пъти дневно

Ако сте приели повече от необходимата доза Ofev

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Ofev

Не вземайте две капсули наведнъж, ако сте забравили да вземете предишната си доза. Трябва да вземете следващата доза Ofev според графика за следващия планов прием, както Ви е препоръчано от Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Ofev

Не спирайте приема на Ofev, преди да се консултирате с Вашия лекар. Важно е да приемате това лекарство всеки ден, толкова време, колкото е предписал Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва особено да внимавате, ако получите следните нежелани реакции по време на лечението с Ofev:

Диария (много честа, може да засегне повече от 1 на 10 души):

Диарията може да доведе до дехидратация: загуба на течности и важни соли (електролити, като натрий или калий) от организма Ви. При първите признаци на диария пийте много течности и незабавно се свържете с Вашия лекар. Започнете възможно най-скоро подходящо противодиарийно лечение, напр. с лоперамид.

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на лечението с това лекарство.

Уведомете Вашия лекар, ако получите някакви нежелани реакции.

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ)

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Гадене
- Болка в корема
- Отклонения в резултатите от чернодробните изследвания

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Повръщане
- Загуба на апетит
- Загуба на тегло
- Кървене
- Обрив
- Главоболие

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Панкреатит
- Възпаление на дебелото черво
- Сериозни чернодробни проблеми
- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Жълтеница, която представлява жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Сърбеж
- Сърдечен инфаркт
- Косопад (алопеция)
- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Бъбречна недостатъчност
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)
- Мозъчно заболяване със симптоми като главоболие, зрителни промени, обърканост, гърч или други неврологични нарушения, като слабост в ръка или крак, със или без високо кръвно налягане (синдром на задна обратима енцефалопатия)

Други хронични фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) с прогресивен фенотип

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Гадене
- Повръщане
- Загуба на апетит
- Болка в корема
- Отклонения в резултатите от чернодробните изследвания

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Загуба на тегло
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Кървене
- Сериозни чернодробни проблеми
- Обрив
- Главоболие

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Панкреатит
- Възпаление на дебелото черво

- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Жълтеница, която представлява жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Сърбеж
- Сърдечен инфаркт
- Косопад (алопеция)
- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Бъбречна недостатъчност
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)
- Мозъчно заболяване със симптоми като главоболие, зрителни промени, обърканост, гърч или други неврологични нарушения, като слабост в ръка или крак, със или без високо кръвно налягане (синдром на задна обратима енцефалопатия)

Свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССК-свързана ИББ)

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Гадене
- Повръщане
- Болка в корема
- Отклонения в резултатите от чернодробните изследвания

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Кървене
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Загуба на апетит
- Загуба на тегло
- Главоболие

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Възпаление на дебелото черво
- Сериозни чернодробни проблеми
- Бъбречна недостатъчност
- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Обрив
- Сърбеж

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Сърдечен инфаркт
- Панкреатит
- Жълтеница, която представлява жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)
- Косопад (алопеция)
- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)
- Мозъчно заболяване със симптоми като главоболие, зрителни промени, обърканост, гърч или други неврологични нарушения, като слабост в ръка или крак, със или без високо кръвно налягане (синдром на задна обратима енцефалопатия)

Фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) при деца и юноши

Нежеланите реакции при деца и юноши са сходни с наблюдаваните при възрастни пациенти. Говорете с Вашия лекар, ако получите нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ofev

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка, блистера или бутилката. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25 °C.

Блистер: Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Бутилка: Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че блистерът, в който са поставени капсулите, е отворен или някоя капсула е счупена.

При контакт със съдържимото на капсулата, измийте ръцете си веднага с обилно количество вода (вижте точка 3, „Как да приемате Ofev“).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ofev

- Активно вещество: нинтеданиб. Всяка капсула съдържа 25 mg нинтеданиб (като езилат)
- Други съставки:

Капсулно съдържимо:	средноверижни триглицериди, твърди мазнини, соев лецитин (E322) (вижте точка 2, в „Не приемайте Ofev“)
Капсулна обвивка:	желатин, глицерол (85 %), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172)
<u>Печатно мастило:</u>	шеллак, черен железен оксид (E172), пропиленгликол (E1520)

Как изглежда Ofev и какво съдържа опаковката

Ofev 25 mg капсули са непрозрачни, овални, меки желатинови капсули (приблизително 8 × 5 mm) с оранжев цвят, обозначени от едната страна в черно с „25“.

Предлагат се четири вида опаковки Ofev 25 mg капсули:

- 60 × 1 меки капсули в перфорирани блистери с единични дози от алуминий/алуминий
- 60 меки капсули в пластмасова бутилка с капачка на винт
- 120 меки капсули в пластмасова бутилка с капачка на винт
- 180 меки капсули в пластмасова бутилка с капачка на винт

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Производител

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala București
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Ofev 100 mg меки капсули нинтеданиб (nintedanib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ofev и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ofev
3. Как да приемате Ofev
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ofev
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ofev и за какво се използва

Ofev съдържа активното вещество нинтеданиб, лекарство, принадлежащо към класа на така наречените тирозинкиназни инхибитори и се използва за лечение на следните заболявания:

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ) при възрастни

ИБФ е заболяване, при което тъканта на белите дробове с времето задебелява, уплътнява се и се развива съединителна тъкан. В резултат, развитата се съединителна тъкан намалява възможността за пренасяне на кислород от белите дробове в кръвообращението и става трудно да се диша дълбоко. Ofev помага да се намали по-нататъшното образуване на съединителна тъкан и уплътняване на белите дробове.

Други хронични фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) с прогресивен фенотип при възрастни

Освен ИБФ има и други заболявания, при които тъканта на белите дробове с времето задебелява, уплътнява се и се замества със съединителна тъкан (белодробна фиброза), и продължава да се влошава (прогресивен фенотип). Примерите за такива заболявания са хиперсензитивен пневмонит, автоимунни ИББ (напр. ревматоиден артрит, свързан с ИББ), идиопатична неспецифична интерстициална пневмония, некласифицируема идиопатична интерстициална пневмония и други ИББ. Ofev помага за намаляване на по-нататъшното образуване на съединителна тъкан и уплътняване на белите дробове.

Клинично значими, прогресивни фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Белодробна фиброза може да възникне при пациенти с интерстициална белодробна болест при деца (ИББД). В такива случаи тъканта в белия дроб при деца и юноши с течение на времето се удебелява, уплътнява се и се образува ръбцова тъкан. Ofev помага да се намали по-нататъшното образуване на ръбцова тъкан и уплътняване на белите дробове.

Свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ) при възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години

Системната склероза (ССк), известна също като склеродермия (и ювенилна системна склероза

при деца и юноши), е рядко хронично автоимунно заболяване, което засяга съединителната тъкан в много части на тялото. ССк причинява фиброза (образуване на съединителна тъкан и уплътняване) на кожата и други вътрешни органи, като белите дробове. Когато белите дробове са засегнати от фиброза, това се нарича интерстициална белодробна болест (ИББ), а заболяването – ССк-свързана ИББ. Фиброзата в белите дробове намалява способността за пренасяне на кислород в кръвния поток и дихателният капацитет се понижава. Ofev помага за намаляване на по-нататъшното образуване на съединителна тъкан и уплътняване на белите дробове.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ofev

Не приемайте Ofev

- ако сте бременна,
- ако сте алергични към нинтеданиб, към фъстъци или соя, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Ofev:

- ако имате или сте имали чернодробни проблеми;
- ако имате или сте имали проблеми с бъбреците, или ако в урината Ви е установено повишено количество протеин;
- ако имате или сте имали проблеми, свързани с кръвене;
- ако приемате лекарства за разреждане на кръвта (като варфарин, фенпрокумон или хепарин) за предотвратяване на кръвосъсирване;
- ако приемате пирфенидон, тъй като това може да повиши риска от диария, гадене, повръщане и чернодробни проблеми;
- ако имате или сте имали проблеми със сърцето (например сърдечен инфаркт);
- ако наскоро сте били оперирани. Нинтеданиб може да повлияе на начина на заздравяване на раните. По тази причина лечението Ви с Ofev обикновено ще бъде прекъснато, ако Ви предстои операция. Вашият лекар ще реши кога да възобнови лечението Ви с това лекарство.
- ако имате високо кръвно налягане;
- ако имате необичайно високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробна хипертония);
- ако имате или сте имали аневризма (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд.

На базата на тази информация Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, например да провери функцията на черния Ви дроб. Вашият лекар ще обсъди с Вас резултатите от тези изследвания и ще реши дали може да получавате Ofev.

Незабавно информирайте Вашия лекар, докато приемате това лекарство:

- ако получите диария. Важно е лечението на диарията да започне рано (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“).
- ако повръщате или имате гадене;
- ако имате необясними симптоми, като например пожълтяване на кожата или на бялата част на очите (жълтеница), тъмна или кафява (с цвят на чай) урина, болка в горната дясна част на корема, кръвене или по-лесно от нормалното образуване на синини, или усещане за умора. Това може да са симптоми на сериозни чернодробни проблеми.
- ако имате силна болка в областта на стомаха, повишена температура, втрисане, гадене, повръщане или втвърдяване или раздуване на корема, тъй като това може да са симптоми на пробив на стената на червата (стомашно-чревна перфорация). Също така трябва да кажете на Вашия лекар, ако в миналото сте имали пептични язви или дивертикулна болест или провеждате съпътстващо лечение с противовъзпалителни лекарства (НСПВС) (използвани да помогнат за облекчаване на болката и намаляване на отока) или стероиди (използвани при възпаление и алергии), тъй като това може да увеличи риска;

- ако имате комбинация от тежка болка или спазми в стомаха, ясна кръв в изпражненията или диария, тъй като това може да са симптоми на възпаление на червата от недостатъчно кръвоснабдяване;
- ако имате болка, оток, зачервяване, затопляне на крайник, тъй като това може да са симптоми на кръвен съсирек в една от вените Ви (вид кръвоносен съд);
- ако имате тежест или болка в гърдите, обикновено в лявата страна на тялото, болка във врата, челюстта, рамото или ръката, ускорен пулс, задух, гадене, повръщане, тъй като това може да са симптоми на сърдечен инфаркт;
- ако имате голямо кървене;
- ако получавате синини, имате кървене, повишена температура, умора и обърканост. Това може да е признак за увреждане на кръвоносните съдове, познато като тромботична микроангиопатия (ТМА);
- ако получите симптоми като главоболие, зрителни промени, обърканост, гърч или други неврологични нарушения, като слабост в ръка или крак, със или без високо кръвно налягане. Това може да са симптоми на мозъчно заболяване, наречено синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES).

Деца и юноши

Ofev не трябва да се приема от деца на възраст под 6 години.

Вашият лекар може да извършва редовни стоматологични прегледи, най-малко на всеки 6 месеца, докато не завърши развитието на зъбите, и да следи растежа Ви ежегодно (чрез образно изследване на костите), докато приемате това лекарство.

Други лекарства и Ofev

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства от растителен произход и лекарства, отпускани без лекарско предписание.

Ofev може да взаимодейства с някои други лекарства. Следните лекарства са примери за лекарства, които може да повишат нивата на нинтеданиб в кръвта и следователно да повишат риска от нежелани реакции (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“):

- лекарство за лечение на гъбични инфекции (кетоконазол)
- лекарство за лечение на бактериални инфекции (еритромицин)
- лекарство, което има ефект върху имунната система (циклоспорин)

Следните лекарства са примери за лекарства, които може да понижат нивата на нинтадиниб в кръвта и така да понижат ефективността на Ofev:

- антибиотик, използван за лечение на туберкулоза (рифампицин)
- лекарства за лечение на гърчове (карбамазепин, фенитоин)
- лекарство от растителен произход за лечение на депресия (жълт кантарион)

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не приемайте това лекарство по време на бременност, понеже то може да навреди на все още нероденото Ви бебе и да причини вродени дефекти.

Трябва да Ви бъде направен тест за бременност, за да е сигурно, че не сте бременна, преди да започнете лечение с Ofev. Моля, говорете с Вашия лекар.

Контрацепция

- Жени, които могат да забременеят, трябва да използват високоефективен метод за контрол на раждаемостта, за да се предпазят от забременяване, когато започнат да приемат Ofev, докато приемат Ofev и най-малко 3 месеца след спиране на лечението.
- Трябва да обсъдите най-подходящите за Вас методи за контрацепция с Вашия лекар.

- Повръщане и/или диария или други стомашно-чревни заболявания могат да повлияят абсорбцията на пероралните хормонални контрацептиви, като таблетки за контрол на раждаемостта, и да намалят тяхната ефективност. По тази причина, ако имате такива заболявания, говорете с Вашия лекар, за да обсъдите алтернативен, по-подходящ метод за контрацепция.
- Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако забременеете или смятате, че може да сте бременна по време на лечението с Ofev.

Кърмене

Не кърмете по време на лечението с Ofev, понеже не може да се изключи риск от увреждане на кърменото дете.

Шофиране и работа с машини

Ofev може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате зле.

Ofev съдържа соев лецитин

Ако сте алергични към соя или фъстъци, не използвайте това лекарство (вижте точка 2, в „Не приемайте Ofev“).

3. Как да приемате Ofev

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Приемайте капсулите два пъти дневно през интервал от приблизително 12 часа по едно и също време всеки ден, например една капсула сутрин и една капсула вечер. Това осигурява поддържане на постоянно количество нинтеданиб в кръвообращението. Поглъщайте капсулите цели с вода и не ги дъвчете. Препоръчва се капсулите да се приемат с храна, т.е. по време на или непосредствено преди или след хранене. Не отваряйте и не смачквайте капсулата (вижте точка 5, в „Как да съхранявате Ofev“).

За по-лесно преглъщане можете да приемате капсулите с малко количество (една чаена лъжичка) охладена, или със стайна температура, мека храна, като ябълково пюре или шоколадов пудинг. Преглътнете незабавно и не дъвчете капсулата, за да е сигурно, че остава цяла.

Възрастни

Препоръчителната доза е една капсула от 100 mg два пъти дневно (общо 200 mg на ден). Не приемайте повече от препоръчителната доза от две капсули Ofev 100 mg на ден.

Ако не понасяте препоръчителната доза от две капсули Ofev 100 mg на ден (вижте възможните нежелани реакции в точка 4), Вашият лекар може да Ви посъветва да спрете приема на това лекарство. Не намалявайте дозата и не прекъсвайте лечението по собствена преценка, без първо да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Употреба при деца и юноши

Препоръчителната доза зависи от теглото на пациента.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако в даден момент по време на лечението теглото на пациента е под 13,5 kg.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате проблеми с черния дроб.

Вашият лекар ще определи правилната доза. Вашият лекар може да коригира дозата в хода на лечението.

Ако не понасяте препоръчителната дневна доза Ofev капсули (вижте възможните нежелани реакции в точка 4), Вашият лекар може да намали дневната доза Ofev.

Не намалявайте дозата и не спирайте лечението сами, без първо да сте се консултирали с Вашия лекар.

Дозиране на Ofev капсули въз основа на теглото при деца и юноши:

Диапазон на теглото в килограми (kg)	Доза Ofev в милиграми (mg)
13,5–22,9 kg	50 mg (две капсули 25 mg) два пъти дневно
23,0–33,4 kg	75 mg (три капсули 25 mg) два пъти дневно
33,5–57,4 kg	100 mg (една капсула 100 mg или четири капсули 25 mg) два пъти дневно
57,5 kg и повече	150 mg (една капсула 150 mg или шест капсули 25 mg) два пъти дневно

Ако сте приели повече от необходимата доза Ofev

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Ofev

Не вземайте две капсули наведнъж, ако сте забравили да вземете предишната си доза. Трябва да вземете следващата доза Ofev според графика за следващия планов прием, както Ви е препоръчано от Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Ofev

Не спирайте приема на Ofev, преди да се консултирате с Вашия лекар. Важно е да приемате това лекарство всеки ден, толкова време, колкото е предписал Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва особено да внимавате, ако получите следните нежелани реакции по време на лечението с Ofev:

Диария (много честа, може да засегне повече от 1 на 10 души):

Диарията може да доведе до дехидратация: загуба на течности и важни соли (електролити, като натрий или калий) от организма Ви. При първите признаци на диария пийте много течности и незабавно се свържете с Вашия лекар. Започнете възможно най-скоро подходящо противодиарийно лечение, напр. с лоперамид.

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на лечението с това лекарство.

Уведомете Вашия лекар, ако получите някакви нежелани реакции.

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ)

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Гадене
- Болка в корема
- Отклонения в резултатите от чернодробните изследвания

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Повръщане
- Загуба на апетит
- Загуба на тегло
- Кървене
- Обрив
- Главоболие

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Панкреатит
- Възпаление на дебелото черво
- Сериозни чернодробни проблеми
- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Жълтеница, която представлява жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Сърбеж
- Сърдечен инфаркт
- Косопад (алопеция)
- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Бъбречна недостатъчност
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)
- Мозъчно заболяване със симптоми като главоболие, зрителни промени, обърканост, гърч или други неврологични нарушения, като слабост в ръка или крак, със или без високо кръвно налягане (синдром на задна обратима енцефалопатия)

Други хронични фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) с прогресивен фенотип

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Гадене
- Повръщане
- Загуба на апетит
- Болка в корема
- Отклонения в резултатите от чернодробните изследвания

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Загуба на тегло
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Кървене
- Сериозни чернодробни проблеми
- Обрив
- Главоболие

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Панкреатит
- Възпаление на дебелото черво
- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Жълтеница, която представлява жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Сърбеж
- Сърдечен инфаркт
- Косопад (алопеция)

- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Бъбречна недостатъчност
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)
- Мозъчно заболяване със симптоми като главоболие, зрителни промени, обърканост, гърч или други неврологични нарушения, като слабост в ръка или крак, със или без високо кръвно налягане (синдром на задна обратима енцефалопатия)

Свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ)

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Гадене
- Повръщане
- Болка в корема
- Отклонения в резултатите от чернодробните изследвания

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Кървене
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Загуба на апетит
- Загуба на тегло
- Главоболие

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Възпаление на дебелото черво
- Сериозни чернодробни проблеми
- Бъбречна недостатъчност
- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Обрив
- Сърбеж

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Сърдечен инфаркт
- Панкреатит
- Жълтеница, която представлява жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)
- Косопад (алопеция)
- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)
- Мозъчно заболяване със симптоми като главоболие, зрителни промени, обърканост, гърч или други неврологични нарушения, като слабост в ръка или крак, със или без високо кръвно налягане (синдром на задна обратима енцефалопатия)

Фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) при деца и юноши

Нежеланите реакции при деца и юноши са сходни с наблюдаваните при възрастни пациенти. Говорете с Вашия лекар, ако получите нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ofev

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че блистерът, в който са поставени капсулите, е отворен или някоя капсула е счупена.

При контакт със съдържимото на капсулата, измийте ръцете си веднага с обилно количество вода (вижте точка 3, „Как да приемате Ofev“).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ofev

- Активно вещество: нинтеданиб. Всяка капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (като езилат)
- Други съставки:
Капсулно съдържимо: средновежбни триглицериди, твърди мазнини, соев лецитин (E322) (вижте точка 2, в „Не приемайте Ofev“)
- Капсулна обвивка: желатин, глицерол (85 %), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172)

Как изглежда Ofev и какво съдържа опаковката

Ofev 100 mg капсули са непрозрачни, продълговати, меки желатинови капсули (приблизително 16 × 6 mm) с цвят на праскова, обозначени от едната страна с логото на Boehringer Ingelheim и „100“.

Предлагат се два вида опаковки Ofev 100 mg капсули:

- 30 × 1 меки капсули в перфорирани блистери с единични дози от алуминий/алуминий
- 60 × 1 меки капсули в перфорирани блистери с единични дози от алуминий/алуминий

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Производител

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala București
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Листовка: информация за пациента

Ofev 150 mg меки капсули нинтеданиб (nintedanib)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Ofev и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ofev
3. Как да приемате Ofev
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ofev
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Ofev и за какво се използва

Ofev съдържа активното вещество нинтеданиб, лекарство, принадлежащо към класа на така наречените тирозинкиназни инхибитори и се използва за лечение на следните заболявания:

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ) при възрастни

ИБФ е заболяване, при което тъканта на белите дробове с времето задебелява, уплътнява се и се развива съединителна тъкан. В резултат, развитата се съединителна тъкан намалява възможността за пренасяне на кислород от белите дробове в кръвообращението и става трудно да се диша дълбоко. Ofev помага да се намали по-нататъшното образуване на съединителна тъкан и уплътняване на белите дробове.

Други хронични фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) с прогресивен фенотип при възрастни

Освен ИБФ има и други заболявания, при които тъканта на белите дробове с времето задебелява, уплътнява се и се замества със съединителна тъкан (белодробна фиброза), и продължава да се влошава (прогресивен фенотип). Примерите за такива заболявания са хиперсензитивен пневмонит, автоимунни ИББ (напр. ревматоиден артрит, свързан с ИББ), идиопатична неспецифична интерстициална пневмония, неклассифицируема идиопатична интерстициална пневмония и други ИББ. Ofev помага за намаляване на по-нататъшното образуване на съединителна тъкан и уплътняване на белите дробове.

Клинично значими, прогресивни фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години

Белодробна фиброза може да възникне при пациенти с интерстициална белодробна болест при деца (ИББД). В такива случаи тъканта в белия дроб при деца и юноши с течение на времето се удебелява, уплътнява се и се образува ръбцова тъкан. Ofev помага да се намали по-нататъшното образуване на ръбцова тъкан и уплътняване на белите дробове.

Свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ) при възрастни, юноши и деца на възраст 6 и повече години

Системната склероза (ССк), известна също като склеродермия (и ювенилна системна склероза

при деца и юноши), е рядко хронично автоимунно заболяване, което засяга съединителната тъкан в много части на тялото. ССк причинява фиброза (образуване на съединителна тъкан и уплътняване) на кожата и други вътрешни органи, като белите дробове. Когато белите дробове са засегнати от фиброза, това се нарича интерстициална белодробна болест (ИББ), а заболяването – ССк-свързана ИББ. Фиброзата в белите дробове намалява способността за пренасяне на кислород в кръвния поток и дихателният капацитет се понижава. Ofev помага за намаляване на по-нататъшното образуване на съединителна тъкан и уплътняване на белите дробове.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ofev

Не приемайте Ofev

- ако сте бременна,
- ако сте алергични към нинтеданиб, към фъстъци или соя, или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Ofev:

- ако имате или сте имали чернодробни проблеми;
- ако имате или сте имали проблеми с бъбреците, или ако в урината Ви е установено повишено количество протеин;
- ако имате или сте имали проблеми, свързани с кръвене;
- ако приемате лекарства за разреждане на кръвта (като варфарин, фенпрокумон или хепарин) за предотвратяване на кръвосъсирване;
- ако приемате пирфенидон, тъй като това може да повиши риска от диария, гадене, повръщане и чернодробни проблеми;
- ако имате или сте имали проблеми със сърцето (например сърдечен инфаркт);
- ако наскоро сте били оперирани. Нинтеданиб може да повлияе на начина на заздравяване на раните. По тази причина лечението Ви с Ofev обикновено ще бъде прекъснато, ако Ви предстои операция. Вашият лекар ще реши кога да възобнови лечението Ви с това лекарство.
- ако имате високо кръвно налягане;
- ако имате необичайно високо кръвно налягане в кръвоносните съдове на белите дробове (белодробна хипертония);
- ако имате или сте имали аневризма (разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд) или разкъсване на стена на кръвоносен съд.

На базата на тази информация Вашият лекар може да направи кръвни изследвания, например да провери функцията на черния Ви дроб. Вашият лекар ще обсъди с Вас резултатите от тези изследвания и ще реши дали може да получавате Ofev.

Незабавно информирайте Вашия лекар, докато приемате това лекарство:

- ако получите диария. Важно е лечението на диарията да започне рано (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“).
- ако повръщате или имате гадене;
- ако имате необясними симптоми, като например пожълтяване на кожата или на бялата част на очите (жълтеница), тъмна или кафява (с цвят на чай) урина, болка в горната дясна част на корема, кръвене или по-лесно от нормалното образуване на синини, или усещане за умора. Това може да са симптоми на сериозни чернодробни проблеми.
- ако имате силна болка в областта на стомаха, повишена температура, втрисане, гадене, повръщане или втвърдяване или раздуване на корема, тъй като това може да са симптоми на пробив на стената на червата (стомашно-чревна перфорация). Също така трябва да кажете на Вашия лекар, ако в миналото сте имали пептични язви или дивертикулна болест или провеждате съпътстващо лечение с противовъзпалителни лекарства (НСПВС) (използвани да помогнат за облекчаване на болката и намаляване на отока) или стероиди (използвани при възпаление и алергии), тъй като това може да увеличи риска;

- ако имате комбинация от тежка болка или спазми в стомаха, ясна кръв в изпражненията или диария, тъй като това може да са симптоми на възпаление на червата от недостатъчно кръвоснабдяване;
- ако имате болка, оток, зачервяване, затопляне на крайник, тъй като това може да са симптоми на кръвен съсирек в една от вените Ви (вид кръвоносен съд);
- ако имате тежест или болка в гърдите, обикновено в лявата страна на тялото, болка във врата, челюстта, рамото или ръката, ускорен пулс, задух, гадене, повръщане, тъй като това може да са симптоми на сърдечен инфаркт;
- ако имате голямо кървене;
- ако получавате синини, имате кървене, повишена температура, умора и обърканост. Това може да е признак за увреждане на кръвоносните съдове, познато като тромботична микроангиопатия (ТМА);
- ако получите симптоми като главоболие, зрителни промени, обърканост, гърч или други неврологични нарушения, като слабост в ръка или крак, със или без високо кръвно налягане. Това може да са симптоми на мозъчно заболяване, наречено синдром на задна обратима енцефалопатия (PRES).

Деца и юноши

Ofev не трябва да се приема от деца на възраст под 6 години.

Вашият лекар може да извършва редовни стоматологични прегледи, най-малко на всеки 6 месеца, докато не завърши развитието на зъбите, и да следи растежа Ви ежегодно (чрез образно изследване на костите), докато приемате това лекарство.

Други лекарства и Ofev

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително лекарства от растителен произход и лекарства, отпускани без лекарско предписание.

Ofev може да взаимодейства с някои други лекарства. Следните лекарства са примери за лекарства, които може да повишат нивата на нинтеданиб в кръвта и следователно да повишат риска от нежелани реакции (вижте точка 4, „Възможни нежелани реакции“):

- лекарство за лечение на гъбични инфекции (кетоконазол)
- лекарство за лечение на бактериални инфекции (еритромицин)
- лекарство, което има ефект върху имунната система (циклоспорин)

Следните лекарства са примери за лекарства, които може да понижат нивата на нинтадиниб в кръвта и така да понижат ефективността на Ofev:

- антибиотик, използван за лечение на туберкулоза (рифампицин)
- лекарства за лечение на гърчове (карбамазепин, фенитоин)
- лекарство от растителен произход за лечение на депресия (жълт кантарион)

Бременност и кърмене

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Бременност

Не приемайте това лекарство по време на бременност, понеже то може да навреди на все още нероденото Ви бебе и да причини вродени дефекти.

Трябва да Ви бъде направен тест за бременност, за да е сигурно, че не сте бременна, преди да започнете лечение с Ofev. Моля, говорете с Вашия лекар.

Контрацепция

- Жени, които могат да забременеят, трябва да използват високоефективен метод за контрол на раждаемостта, за да се предпазят от забременяване, когато започнат да приемат Ofev, докато приемат Ofev и най-малко 3 месеца след спиране на лечението.
- Трябва да обсъдите най-подходящите за Вас методи за контрацепция с Вашия лекар.

- Повръщане и/или диария или други стомашно-чревни заболявания могат да повлияят абсорбцията на пероралните хормонални контрацептиви, като таблетки за контрол на раждаемостта, и да намалят тяхната ефективност. По тази причина, ако имате такива заболявания, говорете с Вашия лекар, за да обсъдите алтернативен, по-подходящ метод за контрацепция.
- Незабавно трябва да кажете на Вашия лекар, ако забременеете или смятате, че може да сте бременна по време на лечението с Ofev.

Кърмене

Не кърмете по време на лечението с Ofev, понеже не може да се изключи риск от увреждане на кърменото дете.

Шофиране и работа с машини

Ofev може да повлияе в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате зле.

Ofev съдържа соев лецитин

Ако сте алергични към соя или фъстъци, не използвайте това лекарство (вижте точка 2, в „Не приемайте Ofev“).

3. Как да приемате Ofev

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Приемайте капсулите два пъти дневно през интервал от приблизително 12 часа по едно и също време всеки ден, например една капсула сутрин и една капсула вечер. Това осигурява поддържане на постоянно количество нинтеданиб в кръвообращението. Поглъщайте капсулите цели с вода и не ги дъвчете. Препоръчва се капсулите да се приемат с храна, т.е. по време на или непосредствено преди или след хранене. Не отваряйте и не смачквайте капсулата (вижте точка 5, в „Как да съхранявате Ofev“).

За по-лесно преглъщане можете да приемате капсулите с малко количество (една чаена лъжичка) охладена, или със стайна температура, мека храна, като ябълково пюре или шоколадов пудинг. Преглътнете незабавно и не дъвчете капсулата, за да е сигурно, че остава цяла.

Възрастни

Препоръчителната доза е една капсула от 150 mg два пъти дневно (общо 300 mg на ден). Не приемайте повече от препоръчителната доза от две капсули Ofev 150 mg на ден.

Ако не понасяте препоръчителната доза от две капсули Ofev 150 mg на ден (вижте възможните нежелани реакции в точка 4), Вашият лекар може да намали дневната доза Ofev. Не намалявайте дозата и не прекъсвайте лечението по собствена преценка, без първо да сте се посъветвали с Вашия лекар.

Вашият лекар може да намали препоръчителната доза до два пъти по 100 mg на ден (общо 200 mg на ден). В този случай Вашият лекар ще предпише Ofev 100 mg капсули за лечението Ви. Не приемайте повече от препоръчителната доза от две капсули Ofev 100 mg на ден, ако дневната Ви доза е намалена до 200 mg на ден.

Употреба при деца и юноши

Препоръчителната доза зависи от теглото на пациента.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако в даден момент по време на лечението теглото на пациента спадне под 13,5 kg.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате проблеми с черния дроб.

Вашият лекар ще определи правилната доза. Вашият лекар може да коригира дозата в хода на лечението.

Ако не понасяте препоръчителната дневна доза Ofev (вижте възможните нежелани реакции в точка 4), Вашият лекар може да намали дневната доза Ofev.

Не намалявайте дозата, нито спирайте лечението самостоятелно, без първо да сте се консултирали с Вашия лекар.

Дозиране на Ofev капсули въз основа на теглото при деца и юноши:

Диапазон на теглото в килограми (kg)	Доза Ofev в милиграми (mg)
13,5–22,9 kg	50 mg (две капсули 25 mg) два пъти дневно
23,0–33,4 kg	75 mg (три капсули 25 mg) два пъти дневно
33,5–57,4 kg	100 mg (една капсула 100 mg или четири капсули 25 mg) два пъти дневно
57,5 kg и повече	150 mg (една капсула 150 mg или шест капсули 25 mg) два пъти дневно

Ако сте приели повече от необходимата доза Ofev

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Ofev

Не вземайте две капсули наведнъж, ако сте забравили да вземете предишната си доза. Трябва да вземете следващата доза Ofev според графика за следващия планов прием, както Ви е препоръчано от Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Ofev

Не спирайте приема на Ofev, преди да се консултирате с Вашия лекар. Важно е да приемате това лекарство всеки ден, толкова време, колкото е предписал Вашият лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Трябва особено да внимавате, ако получите следните нежелани реакции по време на лечението с Ofev:

Диария (много честа, може да засегне повече от 1 на 10 души):

Диарията може да доведе до дехидратация: загуба на течности и важни соли (електролити, като натрий или калий) от организма Ви. При първите признаци на диария пийте много течности и незабавно се свържете с Вашия лекар. Започнете възможно най-скоро подходящо противодиарийно лечение, напр. с лоперамид.

Следните нежелани реакции са наблюдавани по време на лечението с това лекарство.

Уведомете Вашия лекар, ако получите някакви нежелани реакции.

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ)

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Гадене
- Болка в корема
- Отклонения в резултатите от чернодробните изследвания

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Повръщане
- Загуба на апетит
- Загуба на тегло
- Кървене
- Обрив
- Главоболие

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Панкреатит
- Възпаление на дебелото черво
- Сериозни чернодробни проблеми
- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Жълтеница, която представлява жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Сърбеж
- Сърдечен инфаркт
- Косопад (алопеция)
- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Бъбречна недостатъчност
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)
- Мозъчно заболяване със симптоми като главоболие, зрителни промени, обърканост, гърч или други неврологични нарушения, като слабост в ръка или крак, със или без високо кръвно налягане (синдром на задна обратима енцефалопатия)

Други хронични фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) с прогресивен фенотип

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Гадене
- Повръщане
- Загуба на апетит
- Болка в корема
- Отклонения в резултатите от чернодробните изследвания

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Загуба на тегло
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Кървене
- Сериозни чернодробни проблеми
- Обрив
- Главоболие

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Панкреатит
- Възпаление на дебелото черво

- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Жълтеница, която представлява жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Сърбеж
- Сърдечен инфаркт
- Косопад (алопеция)
- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Бъбречна недостатъчност
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)
- Мозъчно заболяване със симптоми като главоболие, зрителни промени, обърканост, гърч или други неврологични нарушения, като слабост в ръка или крак, със или без високо кръвно налягане (синдром на задна обратима енцефалопатия)

Свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ)

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Гадене
- Повръщане
- Болка в корема
- Отклонения в резултатите от чернодробните изследвания

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Кървене
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Загуба на апетит
- Загуба на тегло
- Главоболие

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)

- Възпаление на дебелото черво
- Сериозни чернодробни проблеми
- Бъбречна недостатъчност
- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Обрив
- Сърбеж

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- Сърдечен инфаркт
- Панкреатит
- Жълтеница, която представлява жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)
- Косопад (алопеция)
- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)
- Мозъчно заболяване със симптоми като главоболие, зрителни промени, обърканост, гърч или други неврологични нарушения, като слабост в ръка или крак, със или без високо кръвно налягане (синдром на задна обратима енцефалопатия)

Фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) при деца и юноши

Нежеланите реакции при деца и юноши са сходни с наблюдаваните при възрастни пациенти.

Говорете с Вашия лекар, ако получите нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Ofev

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се съхранява над 25 °C.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от влага.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че блистерът, в който са поставени капсулите, е отворен или някоя капсула е счупена.

При контакт със съдържимото на капсулата, измийте ръцете си веднага с обилно количество вода (вижте точка 3, „Как да приемате Ofev“).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ofev

- Активно вещество: нинтеданиб. Всяка капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (като езилат)
- Други съставки:
 - Капсулно съдържимо: средноверижни триглицериди, твърди мазнини, соев лецитин (E322) (вижте точка 2, в „Не приемайте Ofev“)
 - Капсулна обвивка: желатин, глицерол (85 %), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172)

Как изглежда Ofev и какво съдържа опаковката

Ofev 150 mg капсули са непрозрачни, продълговати, меки желатинови капсули (приблизително 18 × 7 mm) с кафяв цвят, обозначени от едната страна с логото на Boehringer Ingelheim и „150“.

Предлагат се два вида опаковки Ofev 150 mg капсули:

- 30 × 1 меки капсули в перфорирани блистери с единични дози от алуминий/алуминий
- 60 × 1 меки капсули в перфорирани блистери с единични дози от алуминий/алуминий

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Производитель

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Германия

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ –
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf.: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim B.V.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark
Norwegian branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena – Sucursala București
Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.