

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ofev 100 mg pehmeät kapselit

Ofev 150 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 100 mg nintedanibia

Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 150 mg nintedanibia

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi kapseli sisältää 1,2 mg soijalesitiiniä.

Yksi kapseli sisältää 1,8 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä (kapseli).

Ofev 100 mg pehmeät kapselit ovat persikanvärisiä, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia pehmeitä liivatekapseleita, joiden toiselle puolelle on painettu mustalla Boehringer Ingelheimin logo ja numero ”100”.

Ofev 150 mg pehmeät kapselit ovat ruskeita, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia pehmeitä liivatekapseleita, joiden toiselle puolelle on painettu mustalla Boehringer Ingelheimin logo ja numero ”150”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ofev on tarkoitettu aikuisille idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Ofev-hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta idiopaattisen keuhkofibroosin diagnosoinnista ja hoidosta.

Annostus

Suositteltu annos on 150 mg nintedanibia kahdesti vuorokaudessa. Annokset otetaan noin 12 tunnin välein.

100 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa suositellaan käytettäväksi ainoastaan potilaille, jotka eivät siedä 150 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa.

Jos annos jää väliin, hoitoa jatketaan suositellulla annoksella tavanomaisen aikataulun mukaisesti. Jos yksi annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta. Suositeltua 300 mg:n enimmäisvuorokausiannosta ei saa ylittää.

Annosmuutokset

Ofev-valmisteiden haittavaikutusten hoidossa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8) oireenmukaisen hoidon lisäksi annosta voidaan pienentää ja hoito voidaan tarvittaessa keskeyttää väliaikaisesti, kunnes kyseinen haittavaikutus on lievittänyt niin, että hoitoa voidaan jatkaa. Ofev-hoitoa voidaan jatkaa täydellä annoksella (150 mg kahdesti vuorokaudessa) tai pienemmällä annoksella (100 mg kahdesti vuorokaudessa). Jos potilas ei siedä 100 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa, Ofev-hoito pitää lopettaa.

Jos hoito joudutaan keskeyttämään aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) tai alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) kohoamisen takia ($> 3 \times$ viitealueen yläraja (ULN)), Ofev-hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella (100 mg kahdesti vuorokaudessa) transaminaasiarvojen palattua lähtötasolle. Myöhemmin annosta voidaan nostaa täyteen annokseen (150 mg kahdesti vuorokaudessa) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65 -vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden kohdalla ei havaittu yleisesti ottaen eroja lääkkeen turvallisuudessa ja tehossa. Annosta ei tarvitse muuttaa *a priori* potilaan iän perusteella. 75-vuotiaiden ja tätä vanhempien potilaiden annosta on todennäköisemmin tarpeen pienentää haittavaikutusten hoitamiseksi (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Nintedanibin kerta-annoksesta alle 1 % erittyy munuaisten kautta (ks. kohta 5.2). Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nintedanibin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Nintedanibi eliminoiduu pääasiassa erittymällä sappeen/ulosteeseen (> 90 %). Altistus kasvaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh A, Child Pugh B, ks. kohta 5.2). Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh A) suositeltu Ofev-annos on 100 mg kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh A) on hoidon keskeyttämistä tai hoidon lopettamista harkittava haittavaikutusten hoitamiseksi. Nintedanibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on Child Pugh -luokan B tai C maksan vajaatoiminta. Keskivaikeaa (Child Pugh B) ja vaikeaa (Child Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa Ofev-valmisteella ei suositella (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ofev-valmisteiden turvallisuutta ja tehoa 0–18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ofev-kapselit otetaan suun kautta. Kapselit otetaan aterian yhteydessä ja ne niellään kokonaisina veden kera. Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys nintedanibille, maapähkinälle tai soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maha-suolikanavan häiriöt

Ripuli

INPULSIS-tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) ripuli oli yleisin maha-suolikanavan haittavaikutus. Ripulia raportoitiin 62,4 %:lla Ofev-hoitoa saaneista ja 18,4 %:lla lumetta saaneista potilaista (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla haittavaikutus oli vaikeusasteeltaan lievä tai kohtalainen ja ilmeni ensimmäisen

kolmen hoitokuukauden aikana. Ripulin takia annosta pienennettiin kliinisissä tutkimuksissa 10,7 %:lla potilaista ja nintedanibihoito lopetettiin 4,4 %:lla potilaista.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä on ilmoitettu vakavista, nestehukkaan ja elektrolyyttihäiriöihin johtaneista ripulitapauksista. Potilaita on hoidettava heti ensimerkkien ilmaannuttua riittävällä nesteytyksellä ja ripulilääkkeillä, esim. loperamidilla. Oireet saattavat vaatia hoidon keskeyttämistä. Ofev-hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella (100 mg kahdesti vuorokaudessa) tai täydellä annoksella (150 mg kahdesti vuorokaudessa). Jos potilaalla on pitkittynyt, vaikea ripuli oireenmukaisesta hoidosta huolimatta, Ofev-hoito on lopetettava.

Pahoinvointi ja oksentelu

Pahoinvointi ja oksentelu olivat usein raportoituja maha-suolikanavan haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla pahoinvointi ja oksentelu oli vaikeusasteeltaan lievää tai kohtalaista. Pahoinvoinnin takia nintedanibihoito lopetti 2,0 % potilaista. Oksentelun takia hoidon lopetti 0,8 % potilaista.

Jos oireet pitkittyvät asianmukaisesta tukihoidosta (mm. antiemeettisestä hoidosta) huolimatta, annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen. Hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella (100 mg kahdesti vuorokaudessa) tai täydellä annoksella (150 mg kahdesti vuorokaudessa). Jos potilaalla on pitkittyneitä, vaikeita oireita, Ofev-hoito on lopetettava.

Maksan toiminta

Ofev-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu keskivaikeaa (Child Pugh B) tai vaikeaa (Child Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siksi Ofev-valmistetta ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.2). Koska altistus kasvaa, haittatapahtumien riski saattaa kasvaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh A). Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child Pugh A) on hoidettava pienemmällä Ofev-annoksella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Nintedanibihoitoon yhteydessä on todettu lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, mukaan lukien vaikea kuolemaan johtanut maksavaurio. Suurin osa maksatapahtumista ilmenee hoidon ensimmäisten kolmen kuukauden aikana. Siksi maksan transaminaasi- ja bilirubiiniarvot on tutkittava ennen Ofev-hoidon aloittamista ja hoidon ensimmäisen kuukauden aikana. Tämän jälkeen potilaita on seurattava säännöllisesti hoidon seuraavien kahden kuukauden aikana ja tämän jälkeen määrärajojen esim. jokaisella potilaskäynnillä tai kliinisen tarpeen mukaan.

Maksaentsyymiarvojen (ALAT, ASAT, AFOS, gammaglutamyylitransferaasi (GGT)) ja bilirubiinipitoisuuden nousut olivat useimmissa tapauksissa palautuvia annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Jos transaminaasipitoisuuksien (ASAT tai ALAT) havaitaan kohonneen > 3 x ULN, suositellaan annoksen pienentämistä tai Ofev-hoidon keskeyttämistä. Potilaan vointia on seurattava tarkasti. Kun transaminaasiarvot ovat palautuneet lähtötasolle, Ofev-hoitoa voidaan jatkaa täydellä annoksella (150 mg kahdesti vuorokaudessa) tai se voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella (100 mg kahdesti vuorokaudessa), joka voidaan myöhemmin nostaa täydeksi annokseksi (ks. kohta 4.2). Jos maksasyymipitoisuuksien kohoamiseen liittyy maksavaurion kliinisiä oireita tai löydöksiä, kuten keltaisuutta, Ofev-hoito on lopetettava pysyvästi. Maksaentsyymipitoisuuksien kohoamisen muut mahdolliset syyt on tutkittava.

Potilailla, joiden kehonpaino on pieni (< 65 kg), aasialaisilla potilailla ja naispotilailla on suurempi maksaentsyymiarvojen kohoamisen riski. Nintedanibialtistus kasvoi lineaarisesti suhteessa potilaan ikään, mikä saattaa myös lisätä maksaentsyymiarvojen kohoamisen riskiä (ks. kohta 5.2). Tarkka seuranta on suositeltavaa, jos potilaalla on näitä riskitekijöitä.

Munuaisten toiminta

Nintedanibin käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten toimintahäiriötä/vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava nintedanibihoitoon aikana, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä niihin potilaisiin, joilla on munuaisten toimintahäiriön/vajaatoiminnan riskitekijöitä. Hoidon mukauttamista

on harkittava, jos potilaalla ilmenee tai potilaalle kehittyy munuaisten toimintahäiriö/vajaatoiminta (ks. kohta 4.2, Annosmuutokset).

Verenvuoto

Verisuonten endoteelikasvutekijän reseptorin (VEGFR) estoon voi liittyä kohonnut verenvuotoriski. Ofev-hoitoa koskevissa INPULSIS-tutkimuksissa verenvuotohaittatapahtumia esiintyi hieman useammin Ofev-ryhmässä (10,3 %) kuin lumeryhmässä (7,8 %). Ei-vakava nenäverenvuoto oli yleisin verenvuototapahtuma. Vakavien verenvuototapahtumien yleisyys oli vähäistä ja samaa luokkaa kummassakin ryhmässä (lume: 1,4 %; Ofev: 1,3 %).

INPULSIS-tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla tiedettiin olevan verenvuotoriski. Tämä koski myös potilaita, joilla oli perinnöllinen verenvuotoalttius tai jotka saivat täysiannoksista antikoagulaatiohoitoa. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu sekä ei-vakavista verenvuototapauksista että vakavista verenvuototapauksista (sekä potilailla, jotka saavat antikoagulaatiohoitoa tai muita mahdollisesti verenvuotoa aiheuttavia lääkkeitä, että potilailla, jotka eivät käytä näitä lääkkeitä), joista jotkut johtivat kuolemaan. Siksi näitä potilaita saa hoitaa Ofev-valmisteella ainoastaan, jos odotettavissa oleva hyöty ylittää mahdollisen riskin. Myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin verenvuototapauksiin sisältyvät mm. maha-suolikanavaan, hengityselimistöön ja keskushermostoon kohdistuvat verenvuodot, joista yleisin on maha-suolikanavan verenvuoto.

Tromboemboliset valtimotapahtumat

INPULSIS-tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli ollut äskettäin sydäninfarkti tai aivohalvaus. Tromboembolisia valtimotapahtumia raportoitiin harvoin: 0,7 %:lla potilaista lumeryhmässä ja 2,5 %:lla potilaista nintedanibiryhmässä. Iskeemiseen sydänsairauteen liittyvät haittatapahtumat jakautuivat tasaisesti nintedanibi- ja lumeryhmän välillä, mutta sydäninfarktin saaneiden potilaiden prosentuaalinen osuus oli suurempi nintedanibiryhmässä (1,6 %) kuin lumeryhmässä (0,5 %). Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski, mukaan lukien tiedossa oleva sepevaltimotauti. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy akuutin sydänlihaskemian merkkejä tai oireita.

Tromboemboliset laskimotapahtumat

INPULSIS-tutkimuksissa nintedanibihoitoa saaneilla potilailla ei havaittu kohonnutta tromboembolisten laskimotapahtumien riskiä. Nintedanibin vaikutusmekanismin takia potilailla saattaa olla kohonnut tromboembolisten tapahtumien riski.

Maha-suolikanavan perforaatiot

INPULSIS-tutkimuksissa perforaation yleisyys oli molemmissa hoitoryhmissä hyvin alhainen: 0 % lumeryhmässä, 0,3 % Ofev-ryhmässä (kaksi potilasta). Nintedanibin vaikutusmekanismin takia potilailla saattaa olla kohonnut maha-suolikanavan perforaation riski. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu maha-suolikanavan perforaatioista, joista jotkut johtivat kuolemaan. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalle on tehty aiemmin vatsan alueen leikkaus, jos hän on sairastanut peptisen haavauman tai divertikkelitaudin tai jos hän saa samanaikaisesti kortikosteroidi- tai tulehduskipulääkehoitoa. Ofev-hoidon saa aloittaa aikaisintaan 4 viikon kuluttua vatsan alueen leikkauksesta. Ofev-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy maha-suolikanavan perforaatio.

Hypertensio

Ofev-hoito saattaa nostaa verenpainetta. Systemistä verenpainetta on mitattava määräajoin ja kliinisen tarpeen mukaan.

Haavan paranemiseen liittyvät komplikaatiot

INPULSIS-tutkimuksissa haavojen paranemisen heikentymisen ei havaittu lisääntyneen. Nintedanibi saattaa vaikutusmekanisminsa takia heikentää haavojen paranemista. Erityisiä tutkimuksia nintedanibin vaikutuksesta haavan paranemiseen ei tehty. Ofev-hoito voidaan siksi aloittaa tai hoitoa voidaan jatkaa (jos se on keskeytetty leikkaustoimenpiteen vuoksi) ainoastaan, kun haavojen on kliinisen arvion perusteella todettu parantuneen riittävällä tavalla.

Samanaikainen anto pirfenidonin kanssa

Nintedanibin ja pirfenidonin samanaikaista käyttöä tutkittiin asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla. Näistä tuloksista ei saatu näyttöä siitä, että nintedanibin ja pirfenidonin välillä olisi mitään oleellisia farmakokineettisiä lääkeyhteisvaikutuksia, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 5.2). Lisätiedot vaiheen IV INJOURNEY-tutkimuksesta, jossa tutkittaville annettiin Ofev-valmistetta 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja lisäksi pirfenidonia 12 viikon ajan, on kuvattu kohdassa 5.1. Potilasmäärä oli pieni, joten tässä tutkimuksessa havaittiin vain yleisimmin esiintyvät haittatapahtumat. Maha-suolikanavan haittatapahtumien todettiin lisääntyneen ja lisäksi oli viitteitä maksan kohdistuvien haittatapahtumien määrän lisääntymisestä. Molempien lääkevalmisteiden turvallisuusprofiilit ovat samankaltaiset, joten additiivisia haittatapahtumia, maha-suolikanavan haittatapahtumia ja maksan kohdistuvat haittatapahtumat mukaan lukien, voi olla odotettavissa. Pirfenidonin samanaikaisen käytön hyöty-riskisuhdetta ei ole vahvistettu.

Vaikutus QT-aikaan

Nintedanibin kliinisessä tutkimusohjelmassa ei havaittu näyttöä QT-ajan pitenemisestä (kohta 5.1). Koska joidenkin tyrosiinikinaasin estäjien tiedetään vaikuttavan QT-aikaan, varovaisuutta on noudatettava annettaessa nintedanibia potilaille, joilla QTc-aika saattaa pidentyä.

Allerginen reaktio

Soijaa sisältävien ravintovalmisteiden tiedetään aiheuttavan soija-allergisille henkilöille allergisia reaktioita, mukaan lukien vakavaa anafylaksiaa. Maapähkinäproteiinille allergisilla henkilöillä soijavalmisteiden aiheuttamien vaikeiden reaktioiden riski on suurentunut.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

P-glykoproteiini (P-gp)

Nintedanibi on P-gp:n substraatti (ks. kohta 5.2). Anto yhdessä voimakkaan P-gp:n estäjän ketokonatsolin kanssa lisäsi nintedanibialtistuksen AUC-arvon perusteella 1,61-kertaiseksi ja C_{max} -arvon perusteella 1,83-kertaiseksi erityisessä lääkkeiden yhteisvaikutuksia arvioineessa tutkimuksessa. Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa voimakkaan P-gp:n indusoijan rifampisiinin samanaikainen käyttö vähensi nintedanibialtistuksen AUC-arvon perusteella 50,3 %:iin ja C_{max} -arvon perusteella 60,3 %:iin pelkkään nintedanibiin verrattuna. Jos voimakkaita P-gp:n estäjiä (esim. ketokonatsolia, erytromysiiniä tai siklosporiinia) annetaan samanaikaisesti Ofev-valmisteen kanssa, nintedanibialtistus saattaa kasvaa. Tällaisissa tapauksissa potilasta on seurattava tarkasti nintedanibin siedettävyyden suhteen. Ofev-hoidon keskeyttäminen, annoksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen voi olla välttämätöntä haittavaikutusten hoitamiseksi (ks. kohta 4.2).

Voimakkaat P-gp:n indusoijat (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma) saattavat vähentää nintedanibialtistusta. Samanaikaisessa käytössä on harkittava jonkun muun lääkevalmisteen käyttöä, jonka mahdollinen P-gp:tä indusoiva vaikutus on hyvin pieni tai sitä ei ole lainkaan.

CYP-entsyymit

Vain pieni osuus nintedanibin biotransformaatiosta tapahtuu CYP-välitteisesti. Nintedanibi ja sen metaboliitit, vapaa happo-osa BIBF 1202 ja sen glukuronidimuoto BIBF 1202 -glukuronidi, eivät estäneet eivätkä indusoineet CYP-entsyymejä prekliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.2). Näin ollen nintedanibin ja muiden lääkkeiden yhteisvaikutusten todennäköisyys CYP-metabolian perusteella on pieni.

Samanaikainen anto muiden lääkevalmisteiden kanssa

Nintedanibin mahdollisia yhteisvaikutuksia hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kanssa ei tutkittu.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy

Nintedanibi voi aiheuttaa haittaa ihmisen sikiölle (ks. kohta 5.3). Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskautta Ofev-hoidon aikana. Heitä on neuvottava käyttämään riittävää ehkäisyä hoidon aikana sekä vähintään kolme kuukautta viimeisen Ofev-annoksen jälkeen. Koska nintedanibin vaikutusta hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden metaboliaan ja tehoon ei ole tutkittu, raskauden ehkäisyssä tulee käyttää estemenetelmää toisena ehkäisymenetelmänä.

Raskaus

Ofev-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa, mutta prekliinisissä eläinkokeissa vaikuttavalla aineella on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Koska nintedanibi voi aiheuttaa haittaa myös ihmisikiölle, sitä ei pidä käyttää raskauden aikana.

Naispotilaita on neuvottava kertomaan lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos he tulevat raskaaksi Ofev-hoidon aikana.

Jos potilas tulee raskaaksi Ofev-hoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä. Ofev-hoidon lopettamista on syytä harkita.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö nintedanibi ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Prekliiniset tutkimukset osoittivat, että pieni määrä nintedanibia ja sen metaboliitteja ($\leq 0,5$ % annetusta annoksesta) erittyi maitoon imettävillä rotilla. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys on lopetettava Ofev-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Prekliinisten tutkimusten perusteella ei ole näyttöä miesten hedelmällisyyden heikentymisestä (ks. kohta 5.3). Subkroonista ja kroonista toksisuutta koskevien tutkimusten perusteella naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt, kun systeeminen altistus oli verrattavissa ihmisen suurimmalla suositusannoksella (150 mg kahdesti vuorokaudessa) aiheutuvaan altistukseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ofev-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Potilaita on neuvottava olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita Ofev-hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Nintedanibia on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa 1 529:llä idiopaattista keuhkofibroosia sairastavalla potilaalla. Jäljempänä esitetyt turvallisuustiedot perustuvat kahteen vaiheen III satunnaistettuun, kaksoissokkoutettuun, lumelääkekontrolloituun tutkimukseen, joissa oli mukana 1 061 potilasta ja joissa verrattiin nintedanibihoitoa 150 mg kahdesti vuorokaudessa lumehoitoon 52 viikon ajan (INPULSIS-1 ja INPULSIS-2) sekä myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta kertyneisiin tietoihin.

Nintedanibihoidon yhteydessä yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu, vatsakipu, ruokahalun heikentyminen, painon lasku ja maksaentsyymiarvojen nousu.

Tietoa valikoitujen haittavaikutusten hoidosta on myös kohdassa 4.4.

Haittavaikutustaulukko

Alla olevassa taulukossa on yhteenveto haittavaikutuksista MedDRA:n elinjärjestelmäluokittain ja yleisyysluokittain.

Taulukossa 1 on yhteenveto nintedanibiryhmässä (638 potilasta) raportoitujen haittavaikutusten esiintymistiheydestä. Tulokset on yhdistetty kahdesta lumekontrolloidusta, 52 viikon pituisesta vaiheen III kliinisestä tutkimuksesta tai myyntiluvan myöntämisen jälkeiseltä ajalta.

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Yhteenveto haittavaikutuksista yleisyysluokittain

Esiintyvyys	Hyvin yleinen ($\geq 1/10$)	Yleinen ($\geq 1/100 < 1/10$)	Melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$)	Tuntematon
Elinjärjestelmä- luokitus				
Veri ja imukudos			Trombosytopenia	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Painon lasku, ruokahalun heikentyminen	Nestehukka	
Sydän			Sydäninfarkti	
Verisuonisto		Verenvuoto (ks. kohta 4.4)	Hypertensio	
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi, vatsakipu	Oksentelu	Haimatulehdus	
Maksa ja sappi	Maksaentsyymi-pitoisuuksien kohoaminen	Kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT), kohonnut aspartaatti-aminotransferaasi (ASAT), kohonnut gammaglutamyli-transferaasi (GGT)	Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio, hyperbilirubinemia, kohonnut veren AFOS-arvo	
Iho ja ihonalainen kudos		Ihottuma	Kutina	
Munuaiset ja virtsatiet				Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ripuli

Ripulia raportoitiin 62,4 %:lla nintedanibia saaneista potilaista. Vaikeaa ripulia raportoitiin 3,3 %:lla nintedanibia saaneista potilaista. Useampi kuin kaksi kolmesta ripulioireita saaneesta potilaasta kertoi oireiden alkaneen jo kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Ripulin takia hoidon lopetti pysyvästi 4,4 % potilaista. Muissa tapauksissa ripuli hoidettiin ripulilääkkeillä, pienentämällä annosta tai keskeyttämällä hoito (ks. kohta 4.4).

Maksaentsyymipitoisuuksien kohoaminen

Maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista (ks. kohta 4.4) raportoitiin 13,6 %:lla nintedanibihoitoa saaneista potilaista. Maksaentsyymipitoisuuksien kohoaminen oli palautuvaa, eikä siihen liittynyt kliinisesti ilmeistä maksasairautta.

Lisätietoa erityisryhmistä, ripulia ja maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista koskevista suositelluista toimenpiteistä ja annosmuutoksista, ks. kohdat 4.4 ja 4.2.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ofev-valmisteen yliannostukseen ei ole olemassa erityistä vastalääkettä eikä hoitoa. Onkologisessa tutkimusohjelmassa kaksi potilasta sai yliannostuksen, joka oli korkeintaan 600 mg kahdesti vuorokaudessa enintään kahdeksan päivän ajan. Havaitut haittavaikutukset (maksaentsyymiarvojen kohoaminen ja maha-suolikanavan oireet) olivat yhdenmukaisia nintedanibin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Kumpikin potilas toipui näistä haittavaikutuksista.

INPULSIS-tutkimuksissa yksi potilas altistui tahattomasti 600 mg/vrk annokselle yhteensä 21 päivän ajan. Yksi ei-vakava haittatapahtuma (nenänielutulehdus) ilmaantui ja hävisi väärän annostuksen käytön aikana. Muita tapahtumia ei raportoitu. Yliannostustilanteessa hoito on keskeytettävä ja yleisiin tukitoimenpiteisiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01XE31

Vaikutusmekanismi

Nintedanibi on pienimolekyylinen tyrosiinikinaasin estäjä, mukaan lukien seuraavat reseptorit: verihitulekasvutekijän reseptori (PDGFR) α ja β , fibroblastikasvutekijän reseptori (FGFR) 1-3 ja verisuonten endoteelikasvutekijän reseptori VEGFR 1-3. Nintedanibi sitoutuu kilpailevasti näiden reseptoreiden adenosiinitrifosfaattia (ATP) sitovaan taskuun ja estää solunsisäistä signaalointia. Lisäksi nintedanibi estää Fms-tyyppistä tyrosiiniproteiinikinaasia (Flt-3), imusoluspesifistä tyrosiiniproteiinikinaasia (Lck), tyrosiiniproteiinikinaasia (Lyn) ja esisyöpägeenin tyrosiiniproteiinikinaasia (Src).

Farmakodynaamiset vaikutukset

Nintedanibi estää FGFR- ja PDGFR-signaalointikaskadien aktivoitumista. Signaalointikaskadit vaikuttavat ratkaisevasti keuhkojen fibroblastien/myofibroblastien (idiopaattisen keuhkofibroosin patologistalle tunnusomaisten solujen) proliferaatioon, migraatioon ja erilaistumiseen. Nintedanibin aiheuttaman VEGFR:n eston ja angiogeenisävaikutuksen mahdollista vaikutusta idiopaattisen keuhkofibroosin patologiaan ei ole toistaiseksi täysin selvitetty. Prekliinisissä keuhkofibroositautimalleissa nintedanibilla on voimakas antifibroottinen ja anti-inflammatorinen vaikutus. Nintedanibi estää idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilta potilailta eristettyjen ihmisen keuhkofibroblastien proliferaatiota, migraatiota ja muuntumista myofibroblasteiksi.

Kliininen teho ja turvallisuus

Nintedanibin kliinistä tehoa on tutkittu idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla kahdessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joiden tutkimusasetelmat olivat samanlaiset (INPULSIS-1 (1199.32) ja INPULSIS-2 (1199.34)). Potilaat, joilla nopea vitaalikapasiteetti (FVC) oli lähtötilanteessa < 50 % odotusarvosta tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetti (DLCO, hemoglobiinikorjattu) oli lähtötilanteessa < 30 % odotusarvosta,

suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan Ofev 150 mg -valmistetta tai lumetta kahdesti vuorokaudessa 52 viikon ajan.

Ensisijainen päätapahtuma oli FVC:n vuosittainen alenema. Keskeisiä toissijaisia päätapahtumia olivat Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) -kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla ja idiopaattisen keuhkofibroosin ensimmäiseen äkilliseen pahenemisvaiheeseen kulunut aika.

FVC:n vuosittainen alenema

FVC:n vuosittainen alenema (ml) oli nintedanibia saaneilla potilailla merkitsevästi pienempi verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin. Hoidon vaikutus oli yhdenmukainen molemmissa tutkimuksissa. Tutkimuskohtaiset ja yhdistetyt tulokset, ks. taulukko 2.

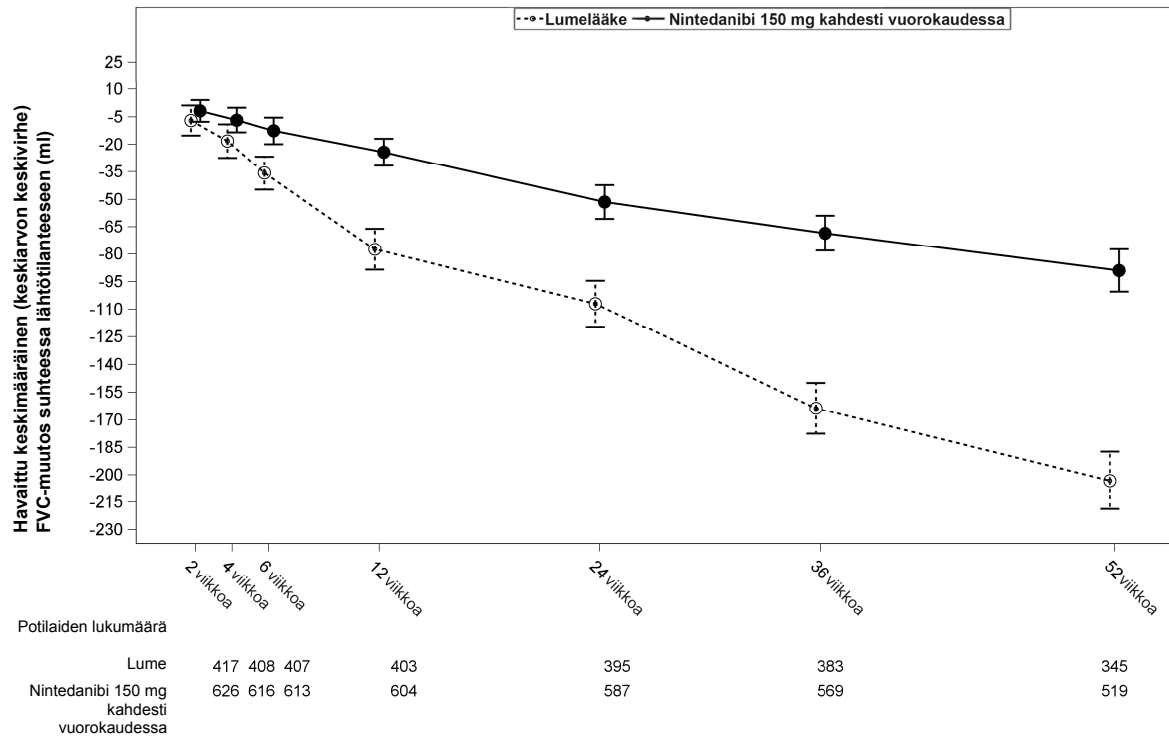
Taulukko 2: FVC:n vuosittainen alenema (ml) INPULSIS-1- ja INPULSIS-2 -tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 Yhdistetty	
	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	204	309	219	329	423	638
Alenema ¹ (keskivirhe) 52 viikon aikana	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Vertailu lumeeseen						
Ero ¹		125,3		93,7		109,9
95 % lv		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-arvo		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Arvio perustuu satunnaiskerroinregressiomalliin. lv: luottamusväli						

Nintedanibin FVC:n vuosittaista alenemista vähentävän vaikutuksen vakaus vahvistettiin kaikissa ennalta määritellyissä herkkyysanalyysissä. Niiden potilaiden kohdalla, joilta tietoja puuttuu, ensisijaisessa analyysissä oletetaan, että FVC:n alenema viimeisen havaitun arvon jälkeen olisi samankaltainen kuin alenema muilla saman hoitoryhmän potilailla. Herkkyysanalyysissä, jossa oletettiin, että FVC:n alenema viimeisen havaitun arvon jälkeen potilailla, joilta puuttui tietoja viikolla 52, olisi samankaltainen kuin kaikilla lumeryhmän potilailla, korjattu ero vuosittaisessa alenemassa oli nintedanibi- ja lumeryhmän välillä 113,9 ml/vuosi (95 % lv 69,2; 158,5) INPULSIS-1-tutkimuksessa ja 83,3 ml/vuosi (95 % lv 37,6; 129,0) INPULSIS-2-tutkimuksessa.

Samankaltaisia vaikutuksia havaittiin myös muissa keuhkotoimintaa mittaavissa päätapahtumissa, esim. FVC:n muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla ja FVC-vasteanalyysi. Näistä saatiin lisänäyttöä nintedanibin sairauden etenemistä hidastavista vaikutuksista. Muutoksen kehittyminen suhteessa lähtötilanteeseen ja aikaan kummassakin hoitoryhmässä (INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimusten yhdistetty analyysi), ks. kuva 1.

Kuva 1: Havaitut keskimääräiset (keskiarvon keskivirhe) FVC-muutokset suhteessa lähtötilanteeseen (ml) eri ajankohtina, yhdistetyt INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimukset



FVC-vasteanalyysi

Molemmissa INPULSIS-tutkimuksissa FVC-vasteen saavuttaneiden osuus oli nintedanibiryhmässä merkitsevästi suurempi kuin lumeryhmässä. Vasteen saavuttaneiksi määriteltiin potilaat, joiden FVC:n prosenttiosuus odotusarvosta pieneni absoluuttisesti enintään 5 % (raja-arvo, joka merkitsee kuolleisuusrisikin suurenemista idiopaattisessa keuhkofibroosissa). Tulokset olivat samaa luokkaa analyyseissä, joissa käytettiin varovaisempaa raja-arvoa (10 %). Tutkimuskohtaiset ja yhdistetyt tulokset, ks. taulukko 3.

Taulukko 3: FVC-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus 52 viikon kohdalla INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty	
	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	204	309	219	329	423	638
5 %:n raja-arvo						
FVC-vasteen saavuttaneiden osuus (%) ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Vertailu lumeeseen						
Ristitulosuhde		1,85		1,79		1,84
95 % lv		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-arvo ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10 %:n raja-arvo						
FVC-vasteen saavuttaneiden osuus (%) ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Vertailu lumeeseen						
Ristitulosuhde		1,91		1,29		1,58
95 % lv		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-arvo ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Vasteen saavuttaneita ovat potilaat, joilla absoluuttinen alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta oli raja-arvosta riippuen enintään 5 % tai enintään 10 % ja joilla FVC arvioitiin 52 viikon kohdalla.

²Perustuu logistiseen regressioon.

Etenemiseen kulunut aika (≥ 10 %:n absoluuttinen pieneneminen FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta tai kuolema)

Etenemisen riski oli kummassakin INPULSIS-tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi pienempi nintedanibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumeella hoidettuihin potilaisiin. Yhdistetyssä analyysissä riskisuhde oli 0,60 viitaten 40 % pienempään etenemisriskiin nintedanibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumeella hoidettuihin potilaisiin.

Taulukko 4: Niiden potilaiden määrä, joilla absoluuttinen pieneneminen FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta oli ≥ 10 % tai jotka menehtyivät 52 viikon aikana, ja aika etenemiseen INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty	
	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	204	309	219	329	423	638
Tapahtuman kokoneita potilaita, n (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Vertailu lumeeseen ¹						
p-arvo ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Riskisuhde ³		0,53		0,67		0,60
95 % lv		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)
¹ Perustuu enintään 372 päivän aikana kerättyihin tietoihin (52 viikkoa + 7 päivän marginaali).						
² Perustuu log-rank -testiin.						
³ Perustuu Coxin regressiomalliin.						

SGRQ-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla

Terveysteen liittyvää elämänlaatua mittaavat SGRQ-kokonaispisteet määritettiin 52 viikon kohdalla. INPULSIS-2 -tutkimuksessa SGRQ-kokonaispistemäärä suureni lähtötasoon nähden enemmän lumetta saaneilla potilailla kuin 150 mg nintedanibia kahdesti vuorokaudessa saaneilla potilailla. Terveysteen liittyvä elämänlaatu heikkeni vähemmän nintedanibiryhmässä. Hoitoryhmien välinen ero oli tilastollisesti merkitsevä (-2,69; 95 % lv: -4,95; -0,43); p=0,0197).

INPULSIS-1 -tutkimuksessa SGRQ-kokonaispistemäärän suurenema lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli nintedanibi- ja lumeryhmissä samaa luokkaa (ero hoitoryhmien välillä: -0,05; 95 % lv: -2,50; 2,40; p=0,9657). INPULSIS-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä SGRQ-kokonaispistemäärän arvioitu keskimuutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli pienempi nintedanibiryhmässä (3,53) kuin lumeryhmässä (4,96). Hoitoryhmien välinen ero oli -1,43 (95 % lv: -3,09; 0,23; p=0,0923). Kaikkiaan nintedanibin vaikutus terveyteen liittyvään elämänlaatuun oli SGRQ-kokonaispistein mitattuna kohtalainen. Elämänlaatu heikentyi vähemmän kuin lumehoidossa.

Aika ensimmäiseen äkilliseen idiopaattisen keuhkofibroosin pahenemisvaiheeseen

INPULSIS-2 -tutkimuksessa idiopaattisen keuhkofibroosin ensimmäisen äkillisen pahenemisvaiheen riski oli 52 viikon aikana merkitsevästi pienempi nintedanibia saaneilla potilailla kuin lumetta saaneilla potilailla. INPULSIS-1 -tutkimuksessa hoitoryhmien välillä ei ollut eroa. INPULSIS-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä ensimmäisen äkillisen pahenemisvaiheen riski oli numeerisesti pienempi nintedanibia saaneilla potilailla kuin lumetta saaneilla potilailla. Tutkimuskohtaiset tulokset ja yhdistetyt tulokset, ks. taulukko 5.

Taulukko 5: Idiopaattisen keuhkofibroosin äkillisen pahenemisvaiheen kokoneiden potilaiden määrä 52 viikon aikana ja aika ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen. Analyysi, joka perustuu tutkijan raportointiin tapahtumiin INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty	
	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	204	309	219	329	423	638
Tapahtuman kokoneita potilaita, n (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Vertailu lumeeseen ¹						
p-arvo ²		0,6728		0,0050		0,0823
Riskisuhde ³		1,15		0,38		0,64
95 % lv		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)
¹ Perustuu enintään 372 päivän aikana kerättyihin tietoihin (52 viikkoa + 7 päivän marginaali).						
² Perustuu log-rank -testiin.						
³ Perustuu Coxin regressiomalliin.						

Riippumaton arviointitoimikunta arvioi sokkoutetusti kaikki tutkijoiden raportimat, idiopaattisen keuhkofibroosin äkilliset pahenemisvaihehaittatapahtumat. Tutkimusten yhdistettyjen tietojen perusteella tehtiin ennalta määritelty herkkyysanalyysi, jossa analysoitiin aikaa ensimmäiseen arviointiryhmän arvioimaan ”vahvistettuun” tai ”epäiltyyn” äkilliseen idiopaattisen keuhkofibroosin pahenemisvaiheeseen. Vähintään yhden arvioidun pahenemisvaiheen 52 viikon aikana kokoneiden potilaiden määrä oli pienempi nintedanibiryhmässä (1,9 % potilaista) kuin lumeryhmässä (5,7 % potilaista). Kun arvioituun pahenemisvaihetapahtumaan kulunutta aikaa analysoitiin yhdistettyjen tietojen perusteella, riskisuhteeksi saatiin 0,32 (95 % lv 0,16; 0,65; p=0,0010). Tämä osoittaa, että idiopaattisen keuhkofibroosin ensimmäisen äkillisen, arviointiryhmän arvioiman pahenemisvaiheen riski oli nintedanibiryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pienempi kuin lumeryhmässä kaikkina ajankohtina.

Elossaoloanalyysi

INPULSIS-tutkimusten ellosaolotietojen ennalta määritellyssä yhdistetyssä analyysissä kokonaiskuolleisuus 52 viikon aikana oli nintedanibiryhmässä pienempi (5,5 %) kuin lumeryhmässä (7,8 %). Kuolemaan kuluneen ajan analyysissä riskisuhteeksi saatiin 0,70 (95 % lv 0,43, 1,12; p = 0,1399). Kaikkien ellosaolopäätetapahtumien (kuten hoidonaikainen kuolleisuus ja hengityselimiin liittyvä kuolleisuus) tuloksissa oli yhdenmukainen numeerinen ero nintedanibin eduksi.

Taulukko 6: Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus 52 viikon aikana INPULSIS-1- ja INPULSIS-2 -tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset - hoidetut potilaat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty	
	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	204	309	219	329	423	638
Tapahtuman kokoneita potilaita, n (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Vertailu lumeeseen ¹						
p-arvo ²		0,2880		0,2995		0,1399
Riskisuhde ³		0,63		0,74		0,70
95 % lv		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)
¹ Perustuu enintään 372 päivän aikana kerättyihin tietoihin (52 viikkoa + 7 päivän marginaali).						
² Perustuu log-rank -testiin.						
³ Perustuu Coxin regressiomalliin.						

Vaiheen II tutkimuksen (1199.30) tukea antava näyttö ja tulokset (Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa)

Lisänäyttöä valmisteen tehosta saatiin satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumekontrolloidusta vaiheen II annosmääritystutkimuksesta, jossa oli mukana nintedanibi 150 mg kahdesti vuorokaudessa -annosryhmä.

Ensisijainen päätetapahtuma eli FVC:n alenema 52 viikon aikana, oli pienempi nintedanibiryhmässä (-0,060 l/vuosi, n=84) kuin lumeryhmässä (-0,190 l/vuosi, n=83). Arvioitu ero hoitoryhmien välillä oli 0,131 l/vuosi (95 % lv 0,027; 0,235). Hoitoryhmien välinen ero saavutti nimellisesti tilastollisen merkitsevyyden (p=0,0136).

SGRQ-kokonaispistemäärän arvioitu keskimuutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli lumeryhmässä 5,46 eli terveyteen liittyvä elämänlaatu heikkeni ja nintedanibiryhmässä -0,66 eli terveyteen liittyvä elämänlaatu oli vakaa. Arvioitu keskiero nintedanibin ja lumen välillä oli -6,12 (95 % lv: -10,57; -1,67; p=0,0071).

Idiopaattisen keuhkofibroosin äkillisen pahenemisvaiheen 52 viikon aikana kokoneiden potilaiden määrä oli pienempi nintedanibiryhmässä (2,3 %, n=86) kuin lumeryhmässä (13,8 %, n=87). Nintedanibin ja lumen välinen arvioitu riskisuhde oli 0,16 (95 % lv 0,04; 0,71; p=0,0054).

Lisätiedot vaiheen IV INJOURNEY-tutkimuksesta, jossa tutkittaville annettiin Ofev-valmistetta 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja lisäksi pirfenidonia:

Nintedanibin ja pirfenidonin samanaikaista käyttöä on tutkittu eksploratiivisessa, avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa nintedanibia annoksena 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja sen lisäksi annettua pirfenidonia (jonka annos titrattiin tasolle 801 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattiin pelkkään nintedanibiin annoksena 150 mg kahdesti vuorokaudessa 105 satunnaistetulla potilaalla 12 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosenttiosuus, joille kehittyi maha-suolikanavan häiritsevyyksiä lähtötilanteen ja viikon 12 välisenä aikana. Maha-suolikanavan häiritsevyydet olivat yleisiä ja molempien lääkeaineiden vakiintuneiden turvallisuusprofiilien mukaisia. Yleisimpiä häiritsevyyksiä olivat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu, joita ilmoitettiin 20:lla (37,7 %), 22:lla (41,5 %) ja 15:llä (28,3 %) nintedanibin ja pirfenidonin yhdistelmää saaneista potilaista ja vastaavasti 16:lla (31,4 %), 6:lla (11,8 %) ja 6:lla (11,8 %) pelkkää nintedanibia saaneista potilaista.

Lähtötilanteen jälkeen tapahtuneen FVC:n absoluuttisen muutoksen keskiarvo (keskivirhe) viikolla 12 oli -13,3 (17,4) ml potilailla, jotka saivat nintedanibin ja pirfenidonin yhdistelmää (n = 48) ja -40,9 (31,4) ml potilailla, jotka saivat pelkkää nintedanibia (n = 44).

QT-aika

QT/QTc-tulokset kirjattiin munuaissyöpäpotilailla toteutetussa tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa QTcF-aika ei pidentynyt, kun potilaille annettiin nintedanibia suun kautta 200 mg kerta-annoksena tai toistuvina 200 mg annoksina kahdesti vuorokaudessa 15 päivän ajan.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Ofev-valmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa idiopaattisessa keuhkofibroosissa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nintedanibin enimmäispitoisuus plasmassa saavutettiin noin 2–4 tuntia suun kautta tapahtuneen pehmeän liivatekapselin annon jälkeen, kun potilas oli aterioinut (vaihteluväli 0,5–8 tuntia). 100 mg:n annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli terveillä vapaaehtoisilla 4,69 % (90 % lv: 3,615–6,078). Imeytymistä ja biologista hyötyosuutta heikentävät kuljettajaproteiinien vaikutukset ja merkittävä ensikierron metabolia. Nintedanibialtistuksen suurentaminen osoitti lineaarisuuden suhteessa annokseen (annosalue 50–450 mg kerran vuorokaudessa ja 150–300 mg kahdesti vuorokaudessa). Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin viimeistään viikon kuluessa annostelusta.

Aterian jälkeen nintedanibialtistus lisääntyi noin 20 % paasto-olosuhteissa suoritettuun annosteluun verrattuna (lv: 95,3–152,5 %) ja imeytyminen hidastui (t_{max} -ajan mediaani paasto-olosuhteissa: 2,00 h; aterian jälkeen: 3,98 h).

Jakautuminen

Nintedanibin jakautumiskinetiikka on vähintään kaksivaiheinen. Laskimoon annetun infuusion jälkeen havaittiin suuri jakautumistilavuus (V_{ss} : 1050 l, 45,0 % gCV).

Nintedanibi sitoutui voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*; sitoutunut fraktio oli 97,8 %. Seerumin albumiinia pidetään merkittävimpänä sitoutumisproteiinina. Nintedanibi jakautuu ensisijaisesti plasmaan. Suhdeluku veren ja plasman välillä on 0,869.

Biotransformaatio

Nintedanibin pääasiallinen metaboliininen reaktio on esteraasin aiheuttama hydrolyysi, jonka seurauksena muodostuu vapaa happo-osa BIBF 1202. BIBF 1202 glukuronidoiduu edelleen uridiini-5'-difosfoglukuronyylitransferaasi (UGT) -entsyymien UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 ja UGT 1A10 avulla BIBF 1202 -glukuronidiksi.

Vain pieni osuus nintedanibin biotransformaatiosta tapahtuu CYP-välitteisesti, jolloin CYP 3A4 on tärkein vaikuttava entsyymi. Tärkeintä CYP-riippuvaista metaboliittia ei havaittu ihmisen plasmassa ADME-tutkimuksessa. *In vitro* CYP-riippuvaisen metaboliin osuus oli noin 5 % ja esteraasin noin 25 %. Nintedanibi, BIBF 1202 ja BIBF 1202 -glukuronidi eivät myöskään prekliinisissä tutkimuksissa estäneet tai indusoineet CYP-entsyymejä. Yhteisvaikutukset nintedanibin ja CYP:n substraattien, CYP:n estäjien ja CYP:n indusoiden välillä ovat siksi epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Plasman kokonaispuhdistuma oli laskimoon annetun infuusion jälkeen korkea (puhdistuma: 1 390 ml/min, 28,8 % gCV). Muuttumatonta vaikuttavaa ainetta erittyi virtsaan 48 tunnin aikana noin 0,05 % annoksesta (31,5 % gCV) suun kautta tapahtuneen annon ja noin 1,4 % annoksesta (24,2 % gCV) laskimoon tapahtuneen annon jälkeen. Munuaispuhdistuma oli 20 ml/min (32,6 % gCV). Pääosa suun kautta annetun [^{14}C]-nintedanibin radioaktiivisuudesta eliminoitui

ulosteeseen/sappeen (93,4 % annoksesta, 2,61 % gCV). Munuaisten kautta tapahtuvan erittymisen osuus kokonaispuhdistumasta oli vähäinen (0,649 % annoksesta, 26,3 % gCV). Lääkeaineen katsottiin erittyneen täydellisesti (yli 90 %) neljän päivän kuluttua annostelusta. Nintedanibin terminaalinen puoliintumisaika oli 10–15 tuntia (gCV-% noin 50 %).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Nintedanibin farmakokinetiikan voidaan katsoa olevan lineaarinen ajan suhteen (eli kerta-annoksen tiedot voidaan ekstrapoloida toistuvia annoksia koskeviksi). Kumulaatio toistuvien antokertojen yhteydessä oli 1,04-kertainen (C_{max}) ja 1,38-kertainen (AUC_7). Nintedanibin jäännöspitoisuudet pysyivät vakaina yli vuoden ajan.

Kuljetus

Nintedanibi on P-gp:n substraatti. Tiedot nintedanibin mahdollisista yhteisvaikutuksista tämän kuljettajaproteiinin kanssa, ks. kohta 4.5. On osoitettu, että nintedanibi ei ole OATP-1B1:n, OATP-1B3:n, OATP-2B1:n, OCT-2:n tai MRP-2:n substraatti tai estäjä *in vitro*. Nintedanibi ei myöskään ole BCRP:n substraatti. Lääkkeellä oli vain heikko OCT-1:tä, BCRP:tä ja P-gp:tä estävä vaikutus *in vitro*, ja tällä katsotaan olevan vain vähäistä kliinistä merkitystä. Sama koskee nintedanibin toimintaa OCT-1:n substraattina.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi erityisryhmissä

Nintedanibin farmakokineettiset ominaisuudet olivat samankaltaisia terveillä vapaaehtoisilla, idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla ja syöpäpotilailla. Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla ja ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastavilla potilailla (n=1 191) toteutetun populaatiofarmakokineettisen analyysin ja deskriptiivisten tutkimusten tulosten perusteella sukupuoli (kehonpainon mukaan korjattuna), lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuman mukaan arvioituna), alkoholin kulutus tai P-gp-genotyyppi eivät vaikuttaneet nintedanibialtistukseen. Populaatiofarmakokineettiset analyysit antoivat viitteitä iän, kehonpainon ja etnisen taustan kohtalaisista vaikutuksista nintedanibialtistukseen (ks. alla). Altistuksen suuren potilaskohtaisen vaihtelun perusteella kohtalaisia vaikutuksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä (ks. kohta 4.4).

Ikä

Nintedanibialtistus kasvoi lineaarisesti suhteessa ikään. $AUC_{\tau,ss}$ pieneni 45-vuotiaalla potilaalla 16 % ja kasvoi 76-vuotiaalla potilaalla 13 % verrattuna mediaani-ikäiseen, 62-vuotiaaseen potilaaseen. Ikähaarukka oli analyysissä 29–85 vuotta; noin 5 % populaatiosta oli yli 75-vuotiaita. Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella 75-vuotiailla ja tätä vanhemmilla potilailla havaittiin noin 20–25 % korkeampi nintedanibialtistus kuin alle 65-vuotiailla potilailla.

Tutkimuksia ei ole tehty pediatriassa populaatioissa.

Kehonpaino

Kehonpainon ja nintedanibialtistuksen välillä havaittiin käänteinen korrelaatio. $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi 50 kg:n painoisella potilaalla 25 % (5. persentiili) ja pieneni 100 kg:n painoisella potilaalla 19 % (95. persentiili) verrattuna mediaania edustavaan, 71,5 kg:n painoiseen potilaaseen.

Etninen tausta

Nintedanibin keskialtistus väestössä oli 33–50 % korkeampi kiinalaisilla, taiwanilaisilla ja intialaisilla potilailla, 16 % korkeampi japanilaisilla potilailla ja 16–22 % matalampi korealaisilla potilailla suhteessa valkoihoisiin (kehonpainon mukaan korjattuna). Mustaihoisten potilaiden osalta tutkimustietoa oli hyvin rajoitetusti, mutta tulokset olivat samaa luokkaa kuin valkoihoisilla.

Maksan vajaatoiminta

Erityisessä vaiheen 1 kerta-annostutkimuksessa nintedanibialtistus oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä C_{max} - ja AUC -arvon perusteella 2,2-kertainen terveisiin henkilöihin verrattuna (Child Pugh A; 90 % lv C_{max} -arvolle 1,3-3,7 ja AUC -arvolle 1,2-3,8). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä (Child Pugh B) altistus oli C_{max} -arvon perusteella 7,6-kertainen (90 % lv 4,4-13,2) ja AUC -arvon perusteella 8,7-

kertainen (90 % lv 5,7-13,1) terveisiin vapaaehtoiisiin nähden. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child Pugh C) ei ole tutkittu.

Samanaikainen pirfenidonihoido

Nintedanibin ja pirfenidonin samanaikaista käyttöä tutkittiin asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla. Ryhmän 1 potilaat saivat 150 mg:n kerta-annoksen nintedanibia ennen pirfenidoniannoksen titraamista vakaassa tilassa tasolle 801 mg kolme kertaa vuorokaudessa ja myös sen jälkeen (hoitoa saaneiden potilaiden $n = 20$). Ryhmän 2 potilaat saivat vakaassa tilassa 801 mg pirfenidonia kolme kertaa vuorokaudessa, ja heille tehtiin farmakokineettinen profilointi ennen vähintään 7 vuorokautta kestänyttä samanaikaista hoitoa nintedanibilla annoksena 150 mg kahdesti vuorokaudessa sekä myös sen jälkeen (hoitoa saaneiden potilaiden $n = 17$). Ryhmässä 1 mukautettujen geometrinen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) olivat nintedanibin C_{\max} -arvolle 93 % (57–151 %) ja AUC_{0-tz} -arvolle 96 % (70–131 %) (yksilöiden välisen vertailun $n = 12$). Ryhmässä 2 mukautettujen geometrinen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) olivat pirfenidonin $C_{\max,ss}$ -arvolle 97 % (86–110 %) ja $AUC_{\tau,ss}$ -arvolle 95 % (86–106 %) (yksilöiden välisen vertailun $n = 12$).

Näistä tuloksista ei saatu näyttöä siitä, että nintedanibin ja pirfenidonin välillä olisi mitään oleellisia farmakokineettisiä lääkeyhteisvaikutuksia, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksikologia

Kerta-annosten toksisuustutkimuksissa rotilla ja hiirillä nintedanibin havaittiin aiheuttavan vähäistä akuuttia toksisuutta. Toistuvien annosten toksikologiaa koskevissa tutkimuksissa rotilla haittavaikutukset (esim. epifyysilevyjen paksuuntuminen, etuhampaiden leesiot) liittyivät lähinnä nintedanibin vaikutusmekanismiin (eli VEGFR-2:n estoon). Nämä muutokset tunnetaan muiden VEGFR-2:n estäjien perusteella, ja niiden voidaan katsoa olevan luokkavaikutuksia.

Muilla kuin jyrsijöillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin ripulia ja oksentelua yhdessä vähentyneen ruoankulutuksen ja kehonpainon laskun kanssa.

Maksaentsyymiarvojen kohoamisen merkkejä ei havaittu rotilla, koirilla eikä makakiapinoilla. Lievää maksaentsyymiarvojen kohoamista, joka ei johtunut vakavista haittavaikutuksista kuten ripulista, havaittiin ainoastaan reesusapinoilla.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla havaittiin alkio- ja sikiökuolemia ja teratogeenisuutta, kun altistus oli pienempi kuin ihmisen altistus suurimmalla suositusannoksella (150 mg x 2). Aksiaalisen luuston ja suurten valtimoiden kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia havaittiin myös subterapeutisilla altistustasoilla.

Kaneilla havaittiin alkio- ja sikiökuolemia ja teratogeenisuutta, kun altistus oli noin kolme kertaa suurempi kuin ihmisen suurimmalla suositusannoksella aiheutuva altistus. Alkio- ja sikiöaikaisessa aksiaalisen luuston ja sydämen kehityksessä havaittiin epäselviä vaikutuksia jo silloin, kun altistus oli pienempi kuin ihmisen suurimmalla suositusannoksella (150 mg x 2) aiheutuva altistus.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa rotilla havaittiin pre- ja postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, kun altistus oli pienempi kuin ihmisen suurimmalla suositusannoksella aiheutuva altistus.

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa arvioitiin urosten hedelmällisyyttä ja alkiokehitystä varhaisvaiheesta implantaatioon, ei havaittu urosten sukuelimiin eikä urosten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

Rotilla pieniä määriä radioaktiiviseksi leimattua nintedanibia ja/tai sen metaboliitteja erittyi maitoon ($\leq 0,5$ % annetusta annoksesta).

Kaksivuotisessa hiirillä ja rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä nintedanibin karsinogeenisuudesta.

Geenitoksisuustutkimuksissa nintedanibin ei havaittu aiheuttavan mutageenisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

keskipitkäketjuiset triglyseridit

kovarasva

lesitiini (soija) (E322)

Kapselin kuori

liivate

glyseroli (85 %)

titaanidioksidi (E171)

punainen rautaoksidi (E172)

keltainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

shellakkakiille

musta rautaoksidi (E172)

propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ofev 100 mg pehmeistä kapseleista / Ofev 150 mg pehmeistä kapseleista on saatavana seuraavat pakkauskoot:

- 30 x 1 pehmeä kapseli yksittäispakattuina perforoiduissa alumiini/alumiini-läpipainopakkauksissa

- 60 x 1 pehmeä kapseli yksittäispakattuina perforoiduissa alumiini/alumiini-läpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/979/001
EU/1/14/979/002
EU/1/14/979/003
EU/1/14/979/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. tammikuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**Ulkopakkaus****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ofev 100 mg pehmeät kapselit
nintedanibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 100 mg nintedanibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 x 1 pehmeää kapselia
60 x 1 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ofev 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunniste.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}[tuotekoodi]

SN: {numero}[sarjanumero]

NN: {numero}[lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

Ulkopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ofev 150 mg pehmeät kapselit
nintedanibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 150 mg nintedanibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 x 1 pehmeää kapselia
60 x 1 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/14/979/003
EU/1/14/979/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Ofev 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero}[tuotekoodi]

SN: {numero}[sarjanumero]

NN: {numero}[lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ofev 100 mg kapselit
nintedanibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Älä avaa ennen käyttöä.

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

Läpipainopakkaus

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ofev 150 mg kapselit
nintedanibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Älä avaa ennen käyttöä.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ofev 100 mg pehmeät kapselit nintedanibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ofev on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ofev-kapseleita
3. Miten Ofev-kapseleita otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ofev-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ofev on ja mihin sitä käytetään

Ofev sisältää nintedanibi-nimistä vaikuttavaa ainetta, ja sitä käytetään idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon.

Idiopaattinen keuhkofibroosi on sairaus, jossa keuhkokudos paksuuntuu, jäykistyy ja arpeutuu ajan myötä. Arpeutumisen heikentää tällöin keuhkojen kykyä siirtää happea verenkiertoon, ja syvään hengittäminen vaikeutuu. Ofev auttaa vähentämään keuhkojen arpeutumista ja jäykistymistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ofev-kapseleita

Älä ota Ofev-kapseleita:

- jos olet allerginen nintedanibille, maapähkinälle tai soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Ofev-kapseleita,

- jos sinulla on tai on joskus ollut maksaongelmia,
- jos sinulla on tai on joskus ollut munuaisongelmia,
- jos sinulla on tai on joskus ollut verenvuoto-ongelmia,
- jos käytät verenhennuslääkettä (kuten varfariinia, fenprokumonia tai hepariinia) veren hyytymisen estoon,
- jos käytät pifenidonia, sillä se voi suurentaa ripulin, pahoinvoinnin, oksentelun ja maksaongelmien riskiä,
- jos sinulla on tai on joskus ollut sydänoireita (esimerkiksi sydänkohtaus),

- jos olet äskettäin ollut leikkauksessa. Nintedanibi saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen. Siksi Ofev-hoito tavallisesti keskeytetään joksikin aikaa, jos sinulle tehdään leikkaus. Lääkärisi päättää, milloin lääkehoitoa voidaan jälleen jatkaa.

Tämän tiedon perusteella lääkäri saattaa teettää joitakin verikokeita, joilla voidaan esimerkiksi tarkistaa maksan toiminta. Lääkäri keskustelee näiden kokeiden tuloksista kanssasi ja päättää, voitko käyttää Ofev-valmistetta.

Kerro lääkärille heti, jos tätä lääkettä käyttäessäsi

- saat ripulioireita. Ripulin hoitaminen aikaisessa vaiheessa on tärkeää (ks. kohta 4);
- jos oksennat tai sinulla on pahoinvointia;
- jos sinulla esiintyy selittämättömiä oireita, kuten ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta (ikterus), virtsan värjäytymistä tummaksi tai ruskeaksi (teen väriseksi), kipua ylävatsan oikealla puolella, lisääntynyttä verenvuoto- tai mustelmataipumusta tai väsymystä. Ne voivat olla vakavien maksaongelmien oireita;
- jos sinulla on kovaa kipua vatsassa, kuumetta, vilunväireitä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsa tuntuu kovalta tai turvonneelta, sillä nämä voivat olla oireita suolen seinämään syntyneestä reiästä (maha-suolikanavan perforaatio). Kerro lääkärille myös, jos olet joskus sairastanut mahahaavaa tai suolen umpipussitautia tai jos käytät tällä hetkellä tulehduskipulääkkeitä (lääkkeitä, joita käytetään kivun ja turvotuksen hoitoon) tai steroideja (käytetään tulehdusten ja allergioiden hoitoon), sillä ne voivat suurentaa tätä riskiä;
- jos sinulla on kipua, turvotusta, punoitusta tai kuumotusta raajassa, sillä nämä voivat olla oireita veritulpasta laskimossa (verisuonessa);
- jos sinulla on puristusta rinnassa tai kipua, tyypillisesti vartalon vasemmalla puolella, kipua niskassa, leuassa, olkapäässä tai käsivarressa, nopeaa sydämen lyöntiä, hengenahdistusta, pahoinvointia tai oksentelua, sillä nämä voivat olla sydänkohtauksen oireita;
- jos sinulla on mitä tahansa merkittävää verenvuotoa.

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten ei pidä käyttää Ofev-valmistetta.

Muut lääkevalmisteet ja Ofev

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien rohdosvalmisteet ja ilman reseptiä saatavat lääkkeet.

Ofev-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Seuraavat lääkkeet ovat esimerkkejä lääkkeistä, jotka saattavat nostaa nintedanibin pitoisuutta veressä ja samalla lisätä haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4):

- lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon (ketokonatsoli)
- lääke, jota käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon (erytromysiini)
- lääke, joka vaikuttaa immuunipuolustusjärjestelmääsi (siklosporiini)

Seuraavat lääkkeet ovat esimerkkejä lääkkeistä, jotka saattavat laskea nintedanibin pitoisuutta veressä ja siksi heikentää Ofev-valmisteen tehoa:

- antibiootti, jota käytetään tuberkuloosin hoitoon (rifampisiini)
- lääkkeet, joita käytetään kouristusten hoitoon (karbamatsepiini, fenytoiini)
- rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon (mäkikuisma)

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, sillä se saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi ja aiheuttaa lapselle synnynnäisen vamman.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta eri ehkäisymenetelmien yhdistelmää, mukaan lukien estemenetelmää toisena ehkäisymenetelmänä, Ofev-hoidon aikana ja vähintään kolme

kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele sinulle sopivimmista ehkäisymenetelmistä lääkärisi kanssa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle heti, jos tulet raskaaksi Ofev-hoidon aikana.

Älä imetä Ofev-hoidon aikana, sillä imeväiseen voi kohdistua riski.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ofev-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Sinun ei pidä ajaa tai käyttää koneita, jos tunnet itsesi sairaaksi.

Ofev sisältää soijalesitiiniä

Älä ota tätä lääkettä, jos olet allerginen soijalle tai maapähkinälle (ks. kohta 2).

3. Miten Ofev-kapseleita otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi 100 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 200 mg päivässä). Ota kapselit 12 tunnin välein aina suunnilleen samaan aikaan joka päivä, esimerkiksi yksi kapseli aamulla ja yksi kapseli illalla. Näin nintedanibin pitoisuus verenkierrossa säilyy tasaisena. Niele kapselit kokonaisina veden kanssa. Älä pureskele tai murskaa kapseleita. On suositeltavaa, että otat kapselit aterian yhteydessä eli ruokailun aikana tai juuri ennen ruokailua tai heti sen jälkeen.

Älä ylitä suositeltua annosta, joka on kaksi 100 mg:n Ofev-kapselia vuorokaudessa.

Ellet siedä suositeltua annosta, joka on kaksi 100 mg:n Ofev-kapselia vuorokaudessa (ks. mahdolliset haittavaikutukset, kohta 4), lääkärisi saattaa neuvoa sinua lopettamaan lääkkeen käytön. Älä pienennä annosta tai lopeta lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos otat enemmän Ofev-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohtat ottaa Ofev-valmisteen

Älä ota kahta kapselia yhtä aikaa, jos olet unohtanut ottaa aikaisemman annoksesi. Ota seuraava Ofev 100 mg -annos tavanomaisen aikataulun mukaisesti kuten lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.

Jos lopetat Ofev-valmisteen käytön

Älä lopeta Ofev-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. On tärkeää ottaa lääkettä joka päivä niin pitkään kuin lääkäri sitä sinulle määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ole erityisen varovainen, jos sinulla ilmenee seuraavia haittavaikutuksia Ofev-hoidon aikana:

Ripuli (*hyvin yleinen, saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä*):

Ripuli voi aiheuttaa nestehukkaa: tärkeiden suolojen (elektrolyyttien, kuten natriumin tai kaliumin) puutosta elimistössä. Juo paljon nestettä ripulin ensioireiden ilmetessä ja ota heti yhteys lääkäriin. Aloita asianmukainen ripulilääkitys, esim. loperamidi, niin pian kuin mahdollista.

Seuraavia muita haittavaikutuksia on havaittu tätä lääkettä käytettäessä:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Pahoinvointi
- Vatsakipu
- Normaalista poikkeavat maksakokeiden tulokset.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Oksentelu
- Ruokahaluttomuus
- Laihtuminen
- Verenvuoto
- Ihottuma

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Haimatulehdus
- Vakavat maksaongelmat
- Verihiutaleniukkuus (trombosytopenia)
- Kohonnut verenpaine (hypertensio)
- Keltaisuus eli ihon ja silmän valkuaisten värin muuttuminen kellertäväksi korkeiden bilirubiinitasojen takia
- Kutina
- Sydänkohtaus

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Munuaisten vajaatoiminta

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ofev-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä Ofev-valmiste alle 25 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että läpipainopakkaus, jossa kapselit ovat, on avattu tai kapseli on rikkoutunut.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ofev sisältää

- Vaikuttava aine on nintedanibi. Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 100 mg nintedanibia.
- Muut aineet ovat:
 - Kapselin sisältö: Keskipitkäketjuiset triglyseridit, kova rasva, soijalesitiini (E322)
 - Kapselin kuori: Liivate, glyseroli (85 %), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172)
 - Painomuste: Shellakkakiille, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Ofev 100 mg kapselit ovat persikanvärisiä, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia pehmeitä liivatekapseleita, joiden toiselle puolelle on painettu mustalla Boehringer Ingelheimin logo ja numero ”100”.

Ofev 100 mg kapseleita on saatavana kahdessa pakkauskoossa:

- 30 x 1 pehmeää kapselia yksittäispakattuina perforoiduissa alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa
- 60 x 1 pehmeää kapselia yksittäispakattuina perforoiduissa alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Valmistaja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

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 8900

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 Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

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, Unipessoal, 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 Bucuresti

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ofev 150 mg pehmeät kapselit nintedanibi

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ofev on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ofev-kapseleita
3. Miten Ofev-kapseleita otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ofev-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ofev on ja mihin sitä käytetään

Ofev sisältää nintedanibi-nimistä vaikuttavaa ainetta, ja sitä käytetään idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon.

Idiopaattinen keuhkofibroosi on sairaus, jossa keuhkokudos paksuuntuu, jäykistyy ja arpeutuu ajan myötä. Arpeutuminen heikentää tällöin keuhkojen kykyä siirtää happea verenkiertoon, ja syvään hengittäminen vaikeutuu. Ofev auttaa vähentämään keuhkojen arpeutumista ja jäykistymistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ofev-kapseleita

Älä ota Ofev-kapseleita:

- jos olet allerginen nintedanibille, maapähkinälle tai soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Ofev-kapseleita,

- jos sinulla on tai on joskus ollut maksaongelmia,
- jos sinulla on tai on joskus ollut munuaisongelmia,
- jos sinulla on tai on joskus ollut verenvuoto-ongelmia,
- jos käytät verenhennuslääkettä (kuten varfariinia, fenprokumonia tai hepariinia) veren hyytymisen estoon,
- jos käytät pifenidonia, sillä se voi suurentaa ripulin, pahoinvoinnin, oksentelun ja maksaongelmien riskiä,
- jos sinulla on tai on joskus ollut sydänoireita (esimerkiksi sydänkohtaus),

- jos olet äskettäin ollut leikkauksessa. Nintedanibi saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen. Siksi Ofev-hoito tavallisesti keskeytetään joksikin aikaa, jos sinulle tehdään leikkaus. Lääkärisi päättää, milloin lääkahoitoa voidaan jälleen jatkaa.

Tämän tiedon perusteella lääkäri saattaa teettää joitakin verikokeita, joilla voidaan esimerkiksi tarkistaa maksan toiminta. Lääkäri keskustelee näiden kokeiden tuloksista kanssasi ja päättää, voitko käyttää Ofev-valmistetta.

Kerro lääkärille heti, jos tätä lääkettä käyttäessäsi

- saat ripulioireita. Ripulin hoitaminen aikaisessa vaiheessa on tärkeää (ks. kohta 4);
- jos oksennat tai sinulla on pahoinvointia;
- jos sinulla esiintyy selittämättömiä oireita, kuten ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta (ikterus), virtsan värjäytymistä tummaksi tai ruskeaksi (teen väriseksi), kipua ylävatsan oikealla puolella, lisääntyntä verenvuoto- tai mustelmataipumusta tai väsymystä. Ne voivat olla vakavien maksaongelmien oireita;
- jos sinulla on kovaa kipua vatsassa, kuumetta, vilunväireitä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsa tuntuu kovalta tai turvonneelta, sillä nämä voivat olla oireita suolen seinämään syntyneestä reiästä (maha-suolikanavan perforaatio). Kerro lääkärille myös, jos olet joskus sairastanut mahahaavaa tai suolen umpipussitautia tai jos käytät tällä hetkellä tulehduskipulääkkeitä (lääkkeitä, joita käytetään kivun ja turvotuksen hoitoon) tai steroideja (käytetään tulehdusten ja allergioiden hoitoon), sillä ne voivat suurentaa riskiä;
- jos sinulla on kipua, turvotusta, punoitusta tai kuumotusta raajassa, sillä nämä voivat olla oireita veritulpasta laskimossa (verisuonessa);
- jos sinulla on puristusta rinnassa tai kipua, tyypillisesti vartalon vasemmalla puolella, kipua niskassa, leuassa, olkapäässä tai käsivarressa, nopeaa sydämen lyöntiä, hengenahdistusta, pahoinvointia tai oksentelua, sillä nämä voivat olla sydänkohtauksen oireita;
- jos sinulla on mitä tahansa merkittävää verenvuotoa.

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten ei pidä käyttää Ofev-valmistetta.

Muut lääkevalmisteet ja Ofev

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien rohdosvalmisteet ja ilman reseptiä saatavat lääkkeet.

Ofev-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Seuraavat lääkkeet ovat esimerkkejä lääkkeistä, jotka saattavat nostaa nintedanibin pitoisuutta veressä ja samalla lisätä haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4):

- lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon (ketokonatsoli)
- lääke, jota käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon (erytromysiini)
- lääke, joka vaikuttaa immuunipuolustusjärjestelmääsi (siklosporiini)

Seuraavat lääkkeet ovat esimerkkejä lääkkeistä, jotka saattavat laskea nintedanibin pitoisuutta veressä ja siksi heikentää Ofev-valmisteen tehoa:

- antibiootti, jota käytetään tuberkuloosin hoitoon (rifampisiini)
- lääkkeet, joita käytetään kouristusten hoitoon (karbamatsepiini, fenytoiini)
- rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon (mäkikuisma)

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, sillä se saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi ja aiheuttaa lapselle synnynnäisen vamman.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta eri ehkäisymenetelmien yhdistelmää, mukaan lukien estemenetelmää toisena ehkäisymenetelmänä, Ofev-hoidon aikana ja vähintään kolme

kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Keskustele sinulle sopivimmista ehkäisymenetelmistä lääkärisi kanssa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle heti, jos tulet raskaaksi Ofev-hoidon aikana.

Älä imetä Ofev-hoidon aikana, sillä imeväiseen voi kohdistua riski.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ofev-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Sinun ei pidä ajaa tai käyttää koneita, jos tunnet itsesi sairaaksi.

Ofev sisältää soijalesitiiniä

Älä ota tätä lääkettä, jos olet allerginen soijalle tai maapähkinälle (ks. kohta 2).

3. Miten Ofev-kapseleita otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelun annos on yksi 150 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 300 mg päivässä). Ota kapselit kaksi kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein aina suunnilleen samaan aikaan joka päivä, esimerkiksi yksi kapseli aamulla ja yksi kapseli illalla. Näin nintedanibin pitoisuus verenkierrossa säilyy tasaisena. Niele kapselit kokonaisina veden kanssa. Älä pureskele tai murskaa kapseleita. On suositeltavaa, että otat kapselit aterian yhteydessä eli ruokailun aikana tai juuri ennen ruokailua tai heti sen jälkeen.

Älä ylitä suositeltua annosta, joka on kaksi 150 mg:n Ofev-kapselia vuorokaudessa.

Ellet siedä suositeltua annosta, joka on kaksi 150 mg:n Ofev-kapselia vuorokaudessa (ks. mahdolliset haittavaikutukset, kohta 4), lääkärisi saattaa neuvoa sinua pienentämään annostasi. Älä pienennä annosta tai lopeta lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Lääkärisi saattaa pienentää suositeltua annosta 100 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 200 mg päivässä). Siinä tapauksessa lääkäri määrää hoitoosi Ofev 100 mg kapseleita. Älä ylitä suositeltua annosta, joka on kaksi 100 mg:n Ofev-kapselia vuorokaudessa, jos vuorokausiannostasi on laskettu 200 mg:aan vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Ofev-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohdat ottaa Ofev-valmisteen

Älä ota kahta kapselia yhtä aikaa, jos olet unohtanut ottaa aikaisemman annoksesi. Ota seuraava Ofev 150 mg -annos tavanomaisen aikataulun mukaisesti kuten lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.

Jos lopetat Ofev-valmisteen käytön

Älä lopeta Ofev-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. On tärkeää ottaa lääkettä joka päivä niin pitkään kuin lääkäri sitä sinulle määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ole erityisen varovainen, jos sinulla ilmenee seuraavia haittavaikutuksia Ofev-hoidon aikana:

Ripuli (*hyvin yleinen, saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä*):

Ripuli voi aiheuttaa nestehukkaa: tärkeiden suolojen (elektrolyyttien, kuten natriumin tai kaliumin) puutosta elimistössä. Juo paljon nestettä ripulin ensioireiden ilmetessä ja ota heti yhteys lääkäriin. Aloita asianmukainen ripulilääkitys, esim. loperamidi, niin pian kuin mahdollista.

Seuraavia muita haittavaikutuksia on havaittu tätä lääkettä käytettäessä:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Pahoinvointi
- Vatsakipu
- Normaalia poikkeavat maksakokeiden tulokset.

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Oksentelu
- Ruokahaluttomuus
- Laihtuminen
- Verenvuoto
- Ihottuma

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Haimatulehdus
- Vakavat maksaongelmat
- Verihiutaleniukkuus (trombosytopenia)
- Kohonnut verenpaine (hypertensio)
- Keltaisuus eli ihon ja silmän valkuaisten värin muuttuminen kellertäväksi korkeiden bilirubiinitasojen takia
- Kutina
- Sydänkohtaus

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

- Munuaisten vajaatoiminta

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ofev-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä Ofev-valmiste alle 25 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että läpipainopakkaus, jossa kapselit ovat, on avattu tai kapseli on rikkoutunut.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ofev sisältää

- Vaikuttava aine on nintedanibi. Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 150 mg nintedanibia.
- Muut aineet ovat:
Kapselin sisältö: Keskipitkäketjuiset triglyseridit, kova rasva, soijalesitiini (E322)
Kapselin kuori: Liivate, glyseroli (85 %), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172)
Painomuste: Shellakkakiille, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Ofev 150 mg kapselit ovat ruskeita, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia pehmeitä liivatekapseleita, joiden toiselle puolelle on painettu mustalla Boehringer Ingelheimin logo ja numero ”150”.

Ofev 150 mg kapseleita on saatavana kahdessa pakkauskoossa:

- 30 x 1 pehmeää kapselia yksittäispakattuina perforoiduissa alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa
- 60 x 1 pehmeää kapselia yksittäispakattuina perforoiduissa alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Valmistaja

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

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 8900

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 Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

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, Unipessoal, 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 Bucuresti

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 hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkauseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.