

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Ofev 100 mg mjúk hylki.

Ofev 150 mg mjúk hylki.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hylki inniheldur 100 mg nintedanib (sem esílat).

Hvert hylki inniheldur 150 mg nintedanib (sem esílat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert hylki inniheldur 1,2 mg af sojalesítíni.

Hvert hylki inniheldur 1,8 mg af sojalesítíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mjúkt hylki (hylki).

Ofev 100 mg mjúk hylki eru ferskjulit, ógegnisæ, aflöng mjúk gelatínhylki með merki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim og „100“ áprentað í svörtum lit á annarri hliðinni.

Ofev 150 mg mjúk hylki eru brún, ógegnisæ, aflöng mjúk gelatínhylki með merki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim og „150“ áprentað í svörtum lit á annarri hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Ofev er ætlað fullorðnum til meðferðar við lungnatrefjun af óþekktri orsök (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð með Ofev skal hafin af læknum sem hafa reynslu af greiningu og meðferð lungnatrefjunar af óþekktri orsök.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 150 mg af nintedanibi tvisvar á dag með u.þ.b. 12 klukkustunda millibili.

100 mg skammtur tvisvar á dag er einungis ráðlagður fyrir sjúklinga sem ekki þola 150 mg skammt tvisvar á dag.

Ef gleymist að taka skammt skal taka ráðlagðan skammt á næsta tíma samkvæmt áætlun. Ef skammtur gleymist skal ekki taka viðbótarskammt. Ekki má fara umfram ráðlagðan hámarksskammt sem er 300 mg á dag.

Skammtaáðlögun

Auk meðhöndlunar á einkennum, ef svo á við, gæti meðhöndlun aukaverkana Ofev (sjá kafla 4.4 og 4.8) falið í sér að minnka skammta og gera tímabundið hlé á meðferð þar til aukaverkunin hefur

náð því stigi að meðferðin geti haldið áfram. Hefja má meðferð með Ofev aftur að nýju með fullum skammti (150 mg tvisvar á dag) eða hinum minnkaða skammti (100 mg tvisvar á dag). Ef sjúklingur þolir ekki 100 mg tvisvar á dag skal hætta meðferð með Ofev.

Ef gera verður hlé á meðferð vegna hækkaðra gilda aspartatamínótransferasa (AST) eða alanínamínótransferasa (ALT) umfram 3 x eðlileg efri mörk má hefja meðferð með Ofev aftur að nýju með minnkuðum skammti (100 mg tvisvar á dag) sem auka má í fullan skammt (150 mg tvisvar á dag) þegar gildi transamínasa hafa náð grunnlínugildum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir sjúklingar (65 ára og eldri).

Ekki sást neinn heildarmunur á öryggi og verkun hjá öldruðum sjúklingum. Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrir fram á grundvelli aldurs sjúklings. Sjúklingar 75 ára og eldri gætu verið líklegri til að þarfnast minni skammts til að ráða bót á aukaverkunum (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Minna en 1% af stökum skammti af nintedanibi skilst út um nýru (sjá kafla 5.2). Ekki er nauðsynlegt að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Öryggi, verkun og lyfjahvörf nintedanibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

Skert lifr starfsemi

Nintedanib skilst aðallega út með galli/hægðum (> 90%). Útsetning jókst hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi (Child Pugh A, Child Pugh B, sjá kafla 5.2). Hjá sjúklingum með vægt skerta lifr starfsemi (Child Pugh A) er ráðlagður skammtur af Ofev 100 mg tvisvar á dag með um 12 klukkustunda millibili. Íhuga skal að stöðva eða gera hlé á meðferð til að meðhöndla aukaverkanir hjá sjúklingum með vægt skerta lifr starfsemi (Child Pugh A). Öryggi og verkun nintedanib hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifr starfsemi sem flokkast sem Child Pugh B og C. Meðferð með Ofev er ekki ráðlögð fyrir sjúklinga með miðlungsmikla (Child Pugh B) og alvarlega (Child Pugh C) skerta lifr starfsemi (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Ofev hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Ofev er til inntöku. Kyngja skal hylkjunum í heilu lagi með vatni og helst með mat. Ekki má tyggja eða mylja hylkin.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir nintedanibi, jarðhnetum eða soja eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Meltingarfæri

Niðurgangur

Í INPULSIS-rannsóknunum (sjá kafla 5.1) var niðurgangur algengasta aukaverkunin tengd maga og meltingarfærum sem tilkynnt var um hjá 62,4% sjúklings sem fengu meðferð með Ofev miðað við 18,4% sjúklings sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.8). Hjá flestum sjúklingum var aukaverkunin væg eða miðlungsalvarleg og kom fram á fyrstu 3 mánuðum meðferðar. Niðurgangur leiddi til þess að minnka þurfti skammt hjá 10,7% sjúklings og að hætta þurfti meðferð með nintedanibi hjá 4,4% sjúklings í klínískum rannsóknum.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg tilvik niðurgangs sem leiddu til vökvaskorts og truflana á blóðsöltum eftir markaðssetningu. Um leið og fyrstu merkja um niðurgang verður vart skal meðhöndla sjúklinga

með því að veita næga vökvun og stoppanði lyf, s.s. lóperamíð, og nauðsynlegt gæti verið að gera hlé á meðferð. Hefja má meðferð með Ofev aftur að nýju með minnkuðum skammti (100 mg tvisvar á dag) eða fullum skammti (150 mg tvisvar á dag). Í tilfalli viðvarandi alvarlegs niðurgangs þrátt fyrir meðferð við einkennum skal hætta meðferð með Ofev.

Ógleði og uppköst

Af aukaverkunum tengdum meltingarvegi var oft tilkynnt um ógleði og uppköst (sjá kafla 4.8). Hjá flestum sjúklingum sem fengu ógleði eða uppköst var tilvikið vægt eða miðlungsalvarlegt. Ógleði leiddi til þess að hætta þurfti meðferð með nintedanibi hjá 2,0% sjúklinga. Uppköst leiddi til þess að hætta þurfti meðferð hjá 0,8% sjúklinga.

Ef einkenni hverfa ekki þrátt fyrir víðeigandi stuðningsmeðferð (þ.á m. með uppsölustillandi lyfjum) gæti þurft að minnka skammta eða gera hlé á meðferð. Hefja má meðferð aftur að nýju með minnkuðum skammti (100 mg tvisvar á dag) eða fullum skammti (150 mg tvisvar á dag). Ef alvarleg einkenni eru viðvarandi skal hætta meðferð með Ofev.

Lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun Ofev hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með meðalskerta (Child Pugh B) eða alvarlega (Child Pugh C) skerta lifrarstarfsemi. Þess vegna er meðferð með Ofev ekki ráðlögð fyrir slíka sjúklinga (sjá kafla 4.2). Á grundvelli aukinnar útsetningar getur hættan á aukaverkunum aukist hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A). Sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A) skal meðhöndla með minnkuðum skammti af Ofev (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lifrarskemmdir af völdum lyfja hafa komið fram við meðferð með nintedanibi, þ.m.t. alvarlegar lifrarskemmdir sem leiddu til dauða. Flestar aukaverkanir í lifur koma fram á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Því skal rannsaka gildi transamínasa og bílirúbíns áður en meðferð er hafin og á fyrsta mánuði meðferðar með Ofev. Síðan skal hafa eftirlit með sjúklingum með reglulegu millibili á næstu tveimur mánuðum meðferðar og reglulega þar á eftir, t.d. við hverja heimsókn sjúklings eða samkvæmt klínískum ábendingum.

Hækkun lifrarensíma (ALT, AST, ALKP, gamma-glútamýl transferasa (GGT)) og bílirúbíns gengu til baka í meirihluta tilfella þegar skammtur var minnkaður eða hlé var gert á meðferðinni. Ef hækkun á transamínasa (AST eða ALT) mælist $> 3 \times$ eðlileg efri mörk er ráðlagt að minnka skammta eða gera hlé á meðferð með Ofev og hafa skal náðið eftirlit með sjúklingnum. Þegar gildi transamínasa hafa náð grunnlínugildum má hefja meðferð með Ofev aftur að nýju með fullum skammti (150 mg tvisvar á dag) eða byrja á minnkuðum skammti (100 mg tvisvar á dag) sem auka má í fullan skammt (sjá kafla 4.2). Ef hækkun á gildum í lifrarprófunum tengjast klínískum merkjum eða einkennum lifrarskaða, s.s. gulu, skal hætta meðferð með Ofev fyrir fullt og allt. Kanna skal aðrar orsakir fyrir hækkun lifrarensíma.

Sjúklingar sem eru léttir (< 65 kg), af asískum uppruna eða kvenkyns eru í aukinni hættu á hækkun lifrarensíma. Útsetning fyrir nintedanibi jókst í línulegu sambandi við aldur sjúklings, sem einnig getur aukið hættu á hækkunum gildum lifrarensíma (sjá kafla 5.2). Ráðlagt er að fylgjast náðið með sjúklingum með þessa áhættuþætti.

Nýrnastarfsemi

Tilkynnt hefur verið um tilvik skertrar nýrnastarfsemi/nýrnabilunar við notkun nintedanibs, sem í sumum tilvikum reyndist banvæn (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum meðan á meðferð með nintedanibi stendur, einkum sjúklingum með áhættuþætti tengda skertri nýrnastarfsemi/nýrnabilun. Ef um er að ræða skerta nýrnastarfsemi/nýrnabilun skal íhuga að aðlaga meðferðina (sjá kafla 4.2 Skammtaaðlögun).

Blæðing

Hömlun á vaxtarþáttarviðtaka æðapels (VEGFR) gæti haft í för með sér aukna hættu á blæðingu. Í INPULSIS-rannsóknunum með Ofev var tíðni sjúklinga sem fengu blæðingu sem aukaverkun örliðið hærrí í hópnum sem fékk Ofev (10,3%) en hjá þeim sem fékk lyfleysu (7,8%). Blóðnasir sem ekki voru alvarlegar voru algengasta blæðingartilvik. Tíðni alvarlegra blæðinga var lág og svipuð í meðferðarhópnum tveimur (lyfleysa: 1,4%; Ofev: 1,3%).

Sjúklingar sem vitað er að eru í áhættu fyrir blæðingum, þ.á m. sjúklingar með arfgenga blæðingarhneigð eða sjúklingar sem fá fullan skammt af segavarnarlyfi, voru ekki með í INPULSIS-rannsóknunum. Tilkynt hefur verið um blæðingartilvik, ekki alvarleg og alvarleg sem sum voru banvæn, eftir markaðssetningu lyfsins (að meðtöldum sjúklingum sem nota segavarnarlyf eða önnur lyf sem geta valdið blæðingu og þeim sem nota þau ekki). Þess vegna skal aðeins veita slíkum sjúklingum meðferð með Ofev ef áætlaður ávinningur er meiri en möguleg áhætta. Blæðingartilvik eftir markaðssetningu eru meðal annars, en takmarkast ekki við, blæðingar í meltingarvegi, öndunarvegi og miðtaugakerfi, en algengast eru blæðingar í meltingarvegi.

Slagæðasegarek

Sjúklingar með sögu um nýlegt hjartadrep eða heilaslag voru útilokaðir frá INPULSIS-rannsóknunum. Sjaldan var tilkynt var um slagæðasegarek: hjá 0,7% sjúklinga í hópnum sem fékk lyfleysu og 2,5% í hópnum sem hlaut meðferð með nintedanibi. Jafnvægi var á milli aukaverkana sem endurspegluðu blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta á milli nintedanib- og lyfleysuhópna en herra hlutfall sjúklinga fékk hjartadrep í hópnum sem fékk nintedanib (1,6%) miðað við hópinn sem fékk lyfleysu (0,5%). Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga sem eru í aukinni hættu gagnvart hjarta- og æðasjúkdómum, þ.m.t. þeirra sem eru með kransæðasjúkdóm. Íhuga skal að gera hlé á meðferð sjúklinga sem fá einkenni eða merki um bráða blóðþurrð í hjarta.

Bláæðasegarek

Í INPULSIS-rannsóknunum sást ekki aukin hættu á bláæðasegareki hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með nintedanibi. Vegna verkunarháttar nintedanibs gætu sjúklingar haft aukna hættu á bláæðasegareki.

Rof í meltingarvegi

Í INPULSIS-rannsóknunum var tíðni sjúklinga með götun mjög lág í báðum meðferðarhópnum: 0% í lyfleysuhópnum og 0,3% í hópnum sem fékk Ofev (tveir sjúklingar). Vegna verkunarháttar nintedanibs gætu sjúklingar haft aukna hættu á götun í meltingarvegi. Tilkynt hefur verið um tilvik götunar í meltingarvegi, sem sum voru banvæn, eftir markaðssetningu. Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga sem hafa gengist undir skurðaðgerð á kvið, eru með fyrri sögu um sár í meltingarvegi, sarpager (diverticular disease) eða sem fá samhliða meðferð með barksterum eða bólgueyðandi gigtarlyfjum. Meðferð með Ofev má aðeins hefja a.m.k. 4 vikum eftir skurðaðgerð á kvið. Hætta skal meðferð með Ofev fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá rof í meltingarveg.

Háþrýstingur

Gjöf Ofev getur hækkað blóðþrýsting. Mæla skal blóðþrýsting reglulega og samkvæmt klíniskum ábendingum.

Vandi við sáragræðslu

Ekki sást aukin tíðni skertrar sáragræðslu í INPULSIS-rannsóknunum. Vegna verkunarháttar nintedanibs gæti lyfið skert græðingu sára. Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka áhrif nintedanibs á sáragræðslu. Þess vegna skal aðeins hefja meðferð með Ofev eða halda henni áfram á ný, ef gera þarf hlé vegna aðgerðar, á grundvelli klínískis mats á því hvort græðsla sára sé nægjanleg.

Samhliða gjöf með pifrenidóni

Í sérhæfðri rannsókn á lyfjahvörfum var samhliða meðferð nintedanibs og pifrenidóns metin hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök. Niðurstöðurnar sýndu engar vísbendingar um marktækar lyfjahvarfamilliverkanir á milli nintedanibs og pifrenidóns í samsettri meðferð (sjá kafla 5.2). Viðbótarupplýsingum úr IV. stigs INJOURNEY rannsókninni með Ofev 150 mg tvisvar á dag auk viðbótar meðferðar með pifrenidóni í 12 vikur er lýst í kafla 5.1. Með hliðsjón af

takmörkuðum fjölda sjúklinga greindi þessi rannsókn aðeins algengustu aukaverkanirnar og sýndi fram á aukningu á aukaverkunum í meltingarvegi og tilhneigingu til aukinna aukaverkana í lifur. Þar sem öryggisupplýsingar beggja lyfja eru svipaðar má búast við viðbótar aukaverkunum, þ.m.t. í meltingarvegi og lifur. Ekki hefur verið sýnt fram á jafnvægi ávinnings og áhættu við samhliða meðferð með pirfenidóni.

Áhrif á QT-bil

Engar vísbendingar sáust um lengingu QT-bils með nintedanibi í klínísku rannsókninni (sjá kafla 5.1). Þar sem vitað er að sumir aðrir týrosínkínasahemlar hafa áhrif á QT-bil skal gæta varúðar þegar nintedanib er gefið sjúklingum sem gætu fengið lengingu QTc-bils.

Ofnæmisviðbrögð

Vitað er að matvæli úr sojaafurðum valda ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal alvarlegu bráðaofnæmi, hjá fólki með sojaofnæmi. Sjúklingar sem hafa ofnæmi fyrir jarðhnetupróteinum eru í aukinni hættu á að fá alvarleg ofnæmisviðbrögð við sojaafurðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

P-glúkóprótein (P-gp)

Nintedanib er hvarfefni P-gp (sjá kafla 5.2). Samhliða gjöf með öfluga P-gp hemlinum ketókónazóli jók útsetningu fyrir nintedanibi 1,61-falt samkvæmt AUC og 1,83-falt samkvæmt C_{max} í sérstakri rannsókn á lyfjamilliverkunum. Í rannsókn á lyfjamilliverkunum með öfluga P-gp virkjanum rífampicíni minnkaði útsetning fyrir nintedanibi niður í 50,3% samkvæmt AUC og niður í 60,3% samkvæmt C_{max} við samhliða gjöf með rífampicíni samanborið við gjöf nintedanibs eins og sér. Gjöf öflugra P-gp hemla (t.d. ketókónazóls, erýtrómýsíns eða ciclósporíns) samhliða Ofev getur aukið útsetningu fyrir nintedanibi. Í slíkum tilvikum skal fylgjast náið með þoli sjúklingsins fyrir nintedanibi. Meðhöndlun aukaverkana kann að krefjast þess að gera þurfi hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð með Ofev (sjá kafla 4.2).

Öflugir P-gp virkjar (t.d. rífampicín, karbamazepín, fenýtóín og jóhannesarjurt) geta minnkað útsetningu fyrir nintedanibi. Íhuga skal að velja annað lyf til að gefa samhliða sem veldur engri eða lítilli mögulegri virkjun P-gp.

Cýtókróm (CYP)-ensím

Aðeins lítill hluti af umbrotum nintedanibs fór fram með CYP-umbrotsferli. Nintedanib og umbrotsefni þess, óbundni sýruhlutinn BIBF 1202 og glúkúroníð þess, BIBF 1202 glúkúroníð, hömlluðu hvorki né virkjuðu CYP-ensím í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.2). Á grundvelli CYP-umbrota eru þess vegna taldar litlar líkur á milliverkunum lyfja og nintedanibs.

Samhliða gjöf með öðrum lyfjum

Möguleikinn á milliverkunum nintedanibs við hormónagetnaðarvarnir var ekki kannaður.

4.6 Frjósemi, meðgangi og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir

Nintedanib getur valdið fósturskaða hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Konum á barneignaraldri skal ráðlagt að forðast þungun meðan á meðferð með Ofev stendur. Þeim skal ráðlagt að nota viðeigandi getnaðarvarnir meðan á meðferðinni stendur og í minnst 3 mánuði eftir að síðasti skammtur af Ofev er tekinn. Þar sem áhrif nintedanibs á umbrot og verkun hormónagetnaðarvarna hafa ekki verið rannsökuð skal nota getnaðarvarnir sem ekki byggjast á hormónum til viðbótar við aðrar getnaðarvarnir til að forðast þungun.

Meðgangi

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Ofev á meðgöngu en forklínískar dýrarrannsóknir hafa sýnt fram á eiturverkun virka innihaldsefnisins á æxlun (sjá kafla 5.3). Þar sem nintedanib gæti valdið fósturskaða hjá mönnum má ekki nota það á meðgöngu.

Kvenkynssjúklingum skal ráðlagt að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þær verða þungaðar meðan á meðferð með Ofev stendur.

Ef kona verður þunguð á meðan hún tekur Ofev skal upplýsa hana um hugsanlega hættu fyrir fóstrið. Íhuga skal að hætta meðferð með Ofev.

Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um útskilnað nintedanibs og umbrotsefna þess í brjóstamjólk. Forklínískar rannsóknir sýndu að nintedanib og umbrotsefni þess skildust í litlu magni ($\leq 0,5\%$ af skammtinum sem var gefinn) út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með Ofev stendur.

Frjósemi

Á grundvelli forklínískra rannsókna eru engar vísbendingar um skerta frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3). Í rannsóknum á í meðallagi langvarandi og langvarandi eitrun voru engar vísbendingar um skerta frjósemi kvenkyns rotta við almenna útsetningu sem er sambærileg við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum, 150 mg tvisvar á dag (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ofev hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að gæta varúðar við akstur eða notkun véla meðan á meðferð með Ofev stendur.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Nintedanib hefur verið rannsakað í klínískum rannsóknum á 1.529 sjúklingum með lungnatrefjun af óþekkri orsök. Upplýsingar sem veittar eru um öryggi hér á eftir eru byggðar á tveimur III. stigs tvíblindum samanburðarrannsóknum með slembiröðun og lyfleysu með 1.061 sjúklingi þar sem meðferð með 150 mg af nintedanibi tvisvar á dag var borin saman við lyfleysu í 52 vikur (INPULSIS-1 og INPULSIS-2) og byggðar á upplýsingum sem komu fram eftir markaðssetningu lyfsins.

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um í tengslum við notkun nintedanibs voru niðurgangur, ógleði og uppköst, kviðverkir, minnkuð matarlyst, minnkuð þyngd og hækkun á gildum lifrarensíma.

Sjá einnig upplýsingar um meðhöndlun valinna aukaverkana í kafla 4.4.

Tafla yfir aukaverkanir

Í eftirfarandi töflu er yfirlit yfir aukaverkanir eftir MedDRA-líffæraflokki og tíðni.

Tafla 1 inniheldur samantekt á tíðni aukaverkana lyfsins sem tilkynnt var um í hópnum sem fékk nintedanib (638 sjúklingar), safnað úr báðum III. stigs samanburðarráðsóknunum með lyfleysu sem stóðu yfir í 52 vikur eða eftir markaðssetningu lyfsins.

Tíðni er skilgreind samkvæmt eftirfarandi:

mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Samantekt á aukaverkunum eftir tíðniflokki

| Tíðni Líffæraflokkur | Mjög algengar ($\geq 1/10$) | Algengar ($\geq 1/100 < 1/10$) | Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000 < 1/100$) | Tíðni ekki þekkt |
|-------------------------|---------------------------------------|---|--|-------------------------------|
| Blóð og eitlar | | | Blóðflagnafæð | |
| Efnaskipti og næring | | Minnkuð þyngd, Minnkuð matarlyst | Vökvaskortur | |
| Hjarta | | | Hjartadrep | |
| Æðar | | Blæðing (sjá kafla 4.4) | Háþrýstingur | |
| Meltingarfæri | Niðurgangur, ógleði, kviðverkir | Uppköst | Brisbólga | |
| Lifur og gall | Hækkun á gildum lifrarensíma | Hækkun á gildum alanínamínótransfer asa (ALT), hækkun á gildum aspartatamínótransf erasa (AST), hækkun á gildum gamma-glútamýl- transferasa (GGT) | Lifrarskaði af völdum lyfja, gallrauðadreyri, hækkun á gildi alkalísks fosfatasasa í blóði (ALKP) | |
| Húð og undirhúð | | Útbrot | Kláði | |
| Nýru og þvafæri | | | | Nýrnabilun (sjá kafla 4.4) |

Lýsing á völdum aukaverkunum*Niðurgangur*

Tilkynnt var um niðurgang hjá 62,4% sjúklinga sem fengu meðferð með nintedanibi. Tilfellið var alvarlegt hjá 3,3% sjúklinga sem fengu nintedanib. Meira en tveir þriðju sjúklinga sem fengu niðurgang tilkynntu um fyrstu einkenni hans á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Niðurgangur leiddi til þess að hætta þurfti meðferð hjá 4,4% sjúklinga; annars voru einkennin meðhöndluð með því að gefa stoppandi lyf, minnka skammta eða gera hlé á meðferð (sjá kafla 4.4).

Hækkun á gildum lifrarensíma

Tilkynnt var um hækkun á gildi lifrarensíma (sjá kafla 4.4.) hjá 13,6% sjúklinga sem fengu meðferð með nintedanibi. Hækkunir á lifrarensímum gengu til baka og tengdust ekki klínískt greinanlegum lifrarsjúkdómi.

Sjá frekari upplýsingar um sérstaka sjúklingahópa, ráðlögð úrræði og aðlaganir á skömmtum í tilfelli niðurgangs og hækkana á lifrarensímum í köflum 4.4 og 4.2, talið í sömu röð.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki er til sértækt mótefni eða meðferð við ofskömmun Ofev. Tveir sjúklingar í krabbameinsáætluninni fengu ofskömmun, að hámarki 600 mg tvisvar á dag í allt að átta daga. Þær aukaverkanir sem sáust voru í samræmi við upplýsingar um öryggi nintedanibs, þ.e. hækkuð gildi lifrarentsímá og einkenni frá meltingarfærum. Báðir sjúklingarnir fengu bata á þessum aukaverkunum. Í INPULSIS-rannsóknunum fékk einn sjúklingur fyrir slysi 600 mg á dag í alls 21 dag. Aukaverkun, sem ekki var alvarleg (nefkoksbólga), kom fram og gekk til baka á meðan rangur skammtur var gefinn án þess að aðrar tilkynntar aukaverkanir kæmu fram. Við ofskömmun skal gera hlé á meðferð og veita almenna stuðningsmeðferð eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemill, ATC-flokkur: L01XE31

Verkunarháttur

Nintedanib er týrosínkínasahemill með litlum sameindum, þ. á m. blóðflagnaafleidds vaxtarþáttarviðtaka (PDGFR) α og β , vaxtarþáttarviðtaka trefjakímfrumna (FGFR) 1-3 og VEGFR 1-3. Nintedanib binst á hamlandi hátt við bindingarhluta adenósínþrífosfats (ATP) í þessum viðtökum og hamlar innanfrumuboðleiðum. Nintedanib hamlar auk þess kínösunum Flt-3 (Fms-líkum týrosín-próteínkínasa), Lck (eítílfrumusértækum týrosín-próteínkínasa), Lyn (týrosín-próteínkínasa lyn) og Src (týrosín-próteínkínasa src sem er forveri æxlisgena).

Lyfhrif

Nintedanib hamlar virkjun FGFR- og PDGFR-boðakeðjuverkana sem eru nauðsynlegar fyrir fjölgun, dreifingu og aðgreiningu trefjakímfrumna/vöðvatrefjakímfrumna, mikilvægustu frumnanna í meinafræði lungnatrefjunar af óþekktri orsök. Möguleg áhrif á hömlun nintedanibs á VEGFR og áhrif nintedanibs gegn æðamyndun í meinsemd lungnatrefjunar af óþekktri orsök eru ekki að fullu ljós. Í forklínískum líkönum lungnatrefjunar hefur nintedanib öflug áhrif gegn trefjun og bólgu. Nintedanib hamlar fjölgun, dreifingu og umbreytingu trefjakímfrumna í vöðvatrefjakímfrumur (myofibroblast) í lungum sjúklinga með lungnatrefjun af óþekktri orsök.

Verkun og öryggi

Klínísk verkun nintedanibs hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök í tveimur eins uppbyggðum tvíblindum, slembuðum III. stigs samanburðarrannsóknum (INPULSIS-1 (1199.32)) og INPULSIS-2 (1199.34)). Sjúklingar sem við grunnlínu höfðu þvingaða öndunarrýmd $< 50\%$ af spágildi eða flæðisgetu kolmónoxíðs (DLCO, leiðrétt fyrir blóðrauða) $< 30\%$ af spágildi við grunnlínu voru útilokaðir frá rannsóknunum. Sjúklingum var slembiraðað með hlutfallinu 3:2 í meðferð með Ofev 150 mg eða lyfleysu tvisvar á dag í 52 vikur.

Aðalendapunktur var árlegt hlutfall versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar (FVC). Aðrir lykilendapunktur voru breyting á heildareinkunn í SGRQ spurningalista um öndun (Saint George's Respiratory Questionnaire) frá grunnlínu í 52. viku og tími að fyrstu versnun lungnatrefjunar af óþekktri orsök.

Árlegt hlutfall versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar

Árlegt hlutfall versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar (í ml) minnkaði marktækt hjá sjúklingum sem fengu nintedanib miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Samræmi var á milli áhrifa meðferðar í rannsóknunum tveimur. Sjá niðurstöður hvorrar rannsóknar fyrir sig og samanteknar niðurstöður rannsóknanna í töflu 2.

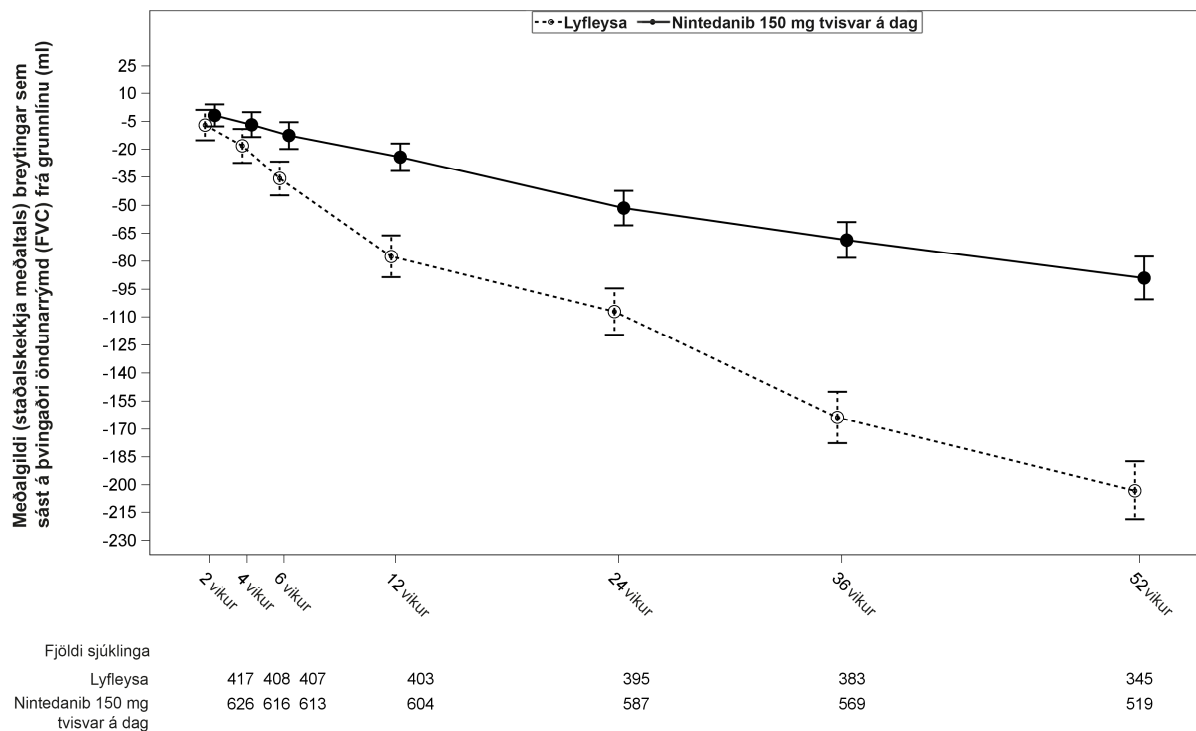
Tafla 2: Árlegt hlutfall versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar í rannsóknum INPULSIS-1, INPULSIS-2 og samanteknum gögnum þeirra - meðferðarþýði

| | INPULSIS-1 | | INPULSIS-2 | | INPULSIS-1 og INPULSIS-2 Tekið saman | |
|--|----------------|---------------------------|----------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag |
| Fjöldi greindra sjúklinga | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Tíðni ¹ (aukaverkanir) versnunar á 52 vikum | -239,9 (18,71) | -114,7 (15,33) | -207,3 (19,31) | -113,6 (15,73) | -223,5 (13,45) | -113,6 (10,98) |
| Samanburður við lyfleysu | | | | | | |
| Munur ¹ | | 125,3 | | 93,7 | | 109,9 |
| 95% CI | | (77,7, 172,8) | | (44,8, 142,7) | | (75,9, 144,0) |
| p-gildi | | < 0,0001 | | 0,0002 | | < 0,0001 |
| ¹ Mat byggt á aðhvarfslíkani með slembistuðli. CI: öryggismörk | | | | | | |

Kröftug áhrif nintedanibs við minnkun árlegs hlutfalls versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar voru staðfest í öllum forskilgreindum næmisgreiningum. Fyrir þá sjúklinga sem gögn vantaði um var gert ráð fyrir því í aðalgreiningunni að versnun þvingaðrar öndunarrýmdar eftir síðasta skrásetta gildi yrði svipuð og versnun annarra sjúklinga í sama meðferðarhópi. Í næmisgreiningu, þar sem gert var ráð fyrir því að hjá sjúklingum sem gögn vantaði um í 52. viku yrði versnun þvingaðrar öndunarrýmdar eftir síðasta skrásetta gildi eins og hjá öllum sjúklingum sem fengu lyfleysu, var aðlagður mismunur á milli árlegs hlutfalls versnunar með nintedanibi og lyfleysu 113,9 ml á ári (95% CI 69,2, 158,5) í INPULSIS-1 og 83,3 ml á ári (95% CI 37,6, 129,0) í INPULSIS-2.

Auk þess sáust svipuð áhrif á aðra endapunkta lungnastarfsemi, s.s. breyting á þvingaðri öndunarrýmd frá grunnlínu í 52. viku og svarendagreining þvingaðrar öndunarrýmdar sem renndi frekari stöðum undir áhrif nintedanibs á að hægja á versnun sjúkdómsins. Sjá þróun breytinga frá grunnlínu yfir tímabil í báðum meðferðarhópunum samkvæmt heildargreiningu á niðurstöðum INPULSIS-1 og INPULSIS-2 á mynd 1.

Mynd 1: Meðalbreyting (staðalfrávik meðaltals) sem sást á þvingaðri öndunarrýmnd frá grunnlínu (ml) yfir tímabil, rannsóknir INPULSIS-1 og INPULSIS-2 teknar saman



Svarendagreining þvingaðrar öndunarrýmdar

Í báðum INPULSIS-rannsóknum var hlutfall svarenda með þvingaða öndunarrýmnd, sem skilgreindir voru sem sjúklingar með ekki meira en 5% heildarversnun á hlutfalli þvingaðrar öndunarrýmdar samkvæmt spá (þröskuldur sem er til marks um aukna dánartíðni hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök), marktækt hærra í hópnum sem fékk nintedanib en í þeim sem fékk lyfleysu. Svipaðar niðurstöður sástu í greiningum með varfærari þröskuldi, 10%. Sjá niðurstöður hvorrar rannsóknar fyrir sig og samanteknar niðurstöður rannsókna í töflu 3.

Tafla 3: Hlutfall svarenda með þvingaða öndunarrýmnd í 52. viku í rannsóknum INPULSIS-1, INPULSIS-2 og samanteknum gögnum þeirra - meðferðarþýði

| | INPULSIS-1 | | INPULSIS-2 | | INPULSIS-1 og INPULSIS-2 tekið saman | |
|--|------------|---------------------------|------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag |
| Fjöldi metinna sjúklinga | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| 5% mörk | | | | | | |
| Fjöldi (%) svarenda með þvingaða öndunarrýmnd ¹ | 78 (38,2) | 163 (52,8) | 86 (39,3) | 175 (53,2) | 164 (38,8) | 338 (53,0) |
| Samanburður við lyfleysu | | | | | | |
| Líkinda-hlutfall | | 1,85 | | 1,79 | | 1,84 |
| 95% CI | | (1,28, 2,66) | | (1,26, 2,55) | | (1,43, 2,36) |
| p-gildi ² | | 0,0010 | | 0,0011 | | < 0,0001 |
| 10% mörk | | | | | | |
| Fjöldi (%) svarenda með þvingaða öndunarrýmnd ¹ | 116 (56,9) | 218 (70,6) | 140 (63,9) | 229 (69,6) | 256 (60,5) | 447 (70,1) |
| Samanburður við lyfleysu | | | | | | |
| Líkinda-hlutfall | | 1,91 | | 1,29 | | 1,58 |
| 95% CI | | (1,32, 2,79) | | (0,89, 1,86) | | (1,21, 2,05) |
| p-gildi ² | | 0,0007 | | 0,1833 | | 0,0007 |

¹Sjúklingar sem svara eru þeir sjúklingar sem hafa ekki meira en 5% eða 10% heildarversnun á hlutfalli þvingaðrar öndunarrýmndar samkvæmt spá, eftir þröskuldi og mati á þvingaðri öndunarrýmnd eftir 52 vikur.

²Byggt á aðfallsgreiningu hlutfalla.

Tími að versnun (spá um $\geq 10\%$ heildarversnun hlutfalls þvingaðrar öndunarrýmndar eða dauða)
Hætta á versnun minnkaði tölfraðilega marktækt í báðum INPULSIS-rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með nintedanibi miðað við þá sem fengu lyfleysu. Í heildargreiningum var áhættuhlutfallið 0,60, sem bendir til 40% minni hættu á versnun hjá sjúklingum sem fá nintedanib miðað við þá sem fá lyfleysu.

Tafla 4: Hlutfall svarenda með spá um $\geq 10\%$ heildarversnun hlutfalls þvingaðrar öndunarrýmdar eða dauða á 52 vikum og tími að versnun í rannsóknunum INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og samanteknum gögnum þeirra - meðferðarþýði

| | INPULSIS-1 | | INPULSIS-2 | | INPULSIS-1 og INPULSIS-2 tekið saman | |
|---|------------|---------------------------|------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag |
| Fjöldi í áhættu | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Sjúklingar með tilvik, N (%) | 83 (40,7) | 75 (24,3) | 92 (42,0) | 98 (29,8) | 175 (41,4) | 173 (27,1) |
| Samanburður við lyfleysu ¹ | | | | | | |
| p-gildi ² | | 0,0001 | | 0,0054 | | < 0,0001 |
| Áhættuhlutfall ³ | | 0,53 | | 0,67 | | 0,60 |
| 95% CI | | (0,39, 0,72) | | (0,51, 0,89) | | (0,49, 0,74) |
| ¹ Byggt á gögnum sem safnað var í allt að 372 daga (52 vikur + 7 daga svigrúm). ² Byggt á Log-rank prófun. ³ Byggt á aðhvarfslíkani Cox. | | | | | | |

Breyting á SGRQ heildareinkunn frá grunnlínu í 52. viku

SGRQ heildareinkunn, sem mælir lífsgæði tengd heilsufari, var greind í 52. viku. Í INPULSIS-2 sást meiri hækkun á SGRQ heildareinkunn frá grunnlínu hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu en þeim sem fengu 150 mg af nintedanibi tvisvar á dag. Versnun lífsgæða tengdum heilsufari var minni í hópnum sem fékk nintedanib; munurinn á milli meðferðarhópanna var tölfræðilega marktækur (-2,69; 95% CI: -4,95, -0,43; p=0,0197).

Í INPULSIS-1 var hækkun SGRQ heildareinkunnar frá grunnlínu í 52. viku sambærileg á milli nintedanib- og lyfleysuhópna (munur á milli meðferðarhópa: -0,05; 95% CI: -2,50, 2,40; p=0,9657). Í heildargreiningunni á INPULSIS-rannsóknunum var meðalbreyting á SGRQ heildareinkunn frá grunnlínu í 52. viku minni í hópnum sem fékk nintedanib (3,53) en þeim sem fékk lyfleysu (4,96) og var munur á milli meðferðarhópanna -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23; p=0,0923). Í heildina voru áhrif nintedanibs á heilsutengd lífsgæði samkvæmt SGRQ heildareinkunn væg og sýndu minni versnun en með lyfleysu.

Tími að fyrstu alvarlegu versnun lungnatrefjunar af óþekktri orsök

Í INPULSIS-2-rannsókninni var hætt á fyrstu alvarlegu versnun lungnatrefjunar af óþekktri orsök í 52 vikur marktækt minni hjá sjúklingum sem fengu nintedanib en þeim sem fengu lyfleysu; í INPULSIS-1-rannsókninni var enginn munur á milli meðferðarhópanna. Í heildargreiningu á INPULSIS-rannsóknunum sást tölfræðilega minni hætt á fyrstu alvarlegu versnun hjá sjúklingum sem fengu nintedanib en þeim sem fengu lyfleysu. Sjá niðurstöður hvorrar rannsóknar fyrir sig og samanteknar niðurstöður rannsókna í töflu 5.

Tafla 5: Tíðni sjúklinga með alvarlega versnun lungnatrefjunar af óþekktri orsök í 52 vikur og greining á tíma að fyrstu versnun byggð á tilvikum sem tilkynnt voru til rannsakanda í rannsóknum INPULSIS-1, INPULSIS-2 og samanteknum gögnum þeirra - meðferðarþýði

| | INPULSIS-1 | | INPULSIS-2 | | INPULSIS-1 og INPULSIS-2 tekið saman | |
|---------------------------------------|------------|---------------------------|------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag |
| Fjöldi í áhættu | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Sjúklingar með tilvik, N (%) | 11 (5,4) | 19 (6,1) | 21 (9,6) | 12 (3,6) | 32 (7,6) | 31 (4,9) |
| Samanburður við lyfleysu ¹ | | | | | | |
| p-gildi ² | | 0,6728 | | 0,0050 | | 0,0823 |
| Áhættuhlutfall ³ | | 1,15 | | 0,38 | | 0,64 |
| 95% CI | | (0,54, 2,42) | | (0,19, 0,77) | | (0,39, 1,05) |

¹ Byggt á gögnum sem safnað var í allt að 372 daga (52 vikur + 7 daga svigrúm).
² Byggt á Log-rank prófun.
³ Byggt á aðhvarfslíkani Cox.

Allar aukaverkanir sem töldust alvarleg versnun lungnatrefjunar af óþekktri orsök, sem rannsakandi tilkynnti um, voru metnar af blindaðri matsnefnd. Forskilgreind næmisgreining á tíma að fyrstu staðfestu eða gruns um alvarlega versnun lungnatrefjunar af óþekktri orsök var gerð með samanteknu gögnunum. Tíðni sjúklinga með minnst 1 versnun, samkvæmt mati nefndarinnar, sem kom fram innan 52 vikna, var lægri í hópnum sem fékk nintedanib (1,9% sjúklinga) en í hópnum sem fékk lyfleysu (5,7% sjúklinga). Greining á tíma fram að greiningu metinna versnunartilvika með samanteknu gögnunum gaf áhættuhlutfallið 0,32 (95% CI 0,16, 0,65; p=0,0010). Samkvæmt þessu var hættan á fyrstu alvarlegu versnun lungnatrefjunar af óþekktri orsök marktækt minni í hópnum sem fékk nintedanib en í lyfleysuhópnum á öllum tímapunktum.

Greining á lifun

Í forskilgreindu heildargreiningunni á gögnum um lifun í INPULSIS-rannsóknunum var heildardánartíðni á 52 vikna tímabili lægri í hópnum sem fékk nintedanib (5,5%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (7,8%). Greining á tíma fram að dauðsfalli gaf áhættuhlutfallið 0,70 (95% CI 0,43, 1,12; p=0,1399). Niðurstöður fyrir alla endapunkta lifunar (svo sem dánartíðni meðan á meðferð stóð og tíðni dauðfalla tengdum öndunarvegi) sýndu samræmdan tölfræðilegan mun sem var nintedanibi í hag.

Tafla 6: Dánartíðni, dauðsföll af hvaða orsök sem er, á 52 vikna tímabili í rannsóknum INPULSIS-1, INPULSIS-2 og samanteknum gögnum þeirra - meðferðarþýði

| | INPULSIS-1 | | INPULSIS-2 | | INPULSIS-1 og INPULSIS-2 tekið saman | |
|---|------------|---------------------------|------------|---------------------------|--------------------------------------|---------------------------|
| | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag | Lyfleysa | Ofev 150 mg tvisvar á dag |
| Fjöldi í áhættu | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Sjúklingar með tilvik, N (%) | 13 (6,4) | 13 (4,2) | 20 (9,1) | 22 (6,7) | 33 (7,8) | 35 (5,5) |
| Samanburður við lyfleysu ¹ | | | | | | |
| p-gildi ² | | 0,2880 | | 0,2995 | | 0,1399 |
| Áhættuhlutfall ³ | | 0,63 | | 0,74 | | 0,70 |
| 95% CI | | (0,29, 1,36) | | (0,40, 1,35) | | (0,43, 1,12) |
| ¹ Byggt á gögnum sem safnað var í allt að 372 daga (52 vikur + 7 daga svigrúm). ² Byggt á Log-rank prófun. ³ Byggt á aðhvarfslíkani Cox. | | | | | | |

Frekari vísbandingar úr niðurstöðum II stigs rannsóknar (1199.30) á Ofev 150 mg tvisvar á dag
 Frekari vísbandingar um verkun eru fengnar úr slembaðri, tvíblindri II. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu sem innihélt hóp sem fékk 150 mg af nintedanibi tvisvar á dag.

Aðalendapunkturinn, hlutfall versunar á þvinguðu öndunarrými á 52 vikna tímabili, var lægri í hópnum sem fékk nintedanib (-0,060 l/ári, N=84) en í hópnum sem fékk lyfleysu (-0,190 l/ári, N=83). Áætlaður munur á milli meðferðarhópanna var 0,131 l/ári (95% CI 0,027, 0,235). Munur á milli meðferðarhópanna var tölfræðilega marktækur (p=0,0136).

Áætluð meðalbreyting á SGRQ heildareinkunn frá grunnlínu í 52. viku var 5,46 fyrir lyfleysu, sem gaf til kynna versnun á heilsutengdum lífsgæðum, og -0,66 fyrir nintedanib, sem gaf til kynna jafnvægi á heilsutengdum lífsgæðum. Áætlaður meðalmunur fyrir nintedanib miðað við lyfleysu var -6,12 (95% CI: -10,57, -1,67; p=0,0071).

Fjöldi sjúklinga með alvarlega versnun á lungnatrefjun af óþekktri orsök á 52 vikna tímabili var minni í hópnum sem fékk nintedanib (2,3%, N=86) miðað við lyfleysu (13,8%, N=87). Áætlað áhættuhlutfall nintedanibs miðað við lyfleysu var 0,16 (95% CI 0,04, 0,71; p=0,0054).

Viðbótarupplýsingar úr IV. stigs INJOURNEY rannsókninni með Ofev 150 mg tvisvar á dag auk viðbótar meðferðar með pifrenidóni:

Samhliða meðferð nintedanibs og pifrenidóns var metin í opinni, slembaðri könnunarrannsókn með nintedanibi 150 mg tvisvar á dag auk viðbótar meðferðar með pifrenidóni (aukið í 801 mg þrisvar á dag) samanborið við nintedanib 150 mg eitt og sér tvisvar á dag hjá 105 slembiröðuðum sjúklingum í 12 vikur. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga með aukaverkanir í meltingarvegi frá grunnlínu að 12. viku. Aukaverkanir í meltingarvegi voru tíðar og í samræmi við staðfest öryggissnið hvers þáttar. Algengustu aukaverkanirnar annars vegar hjá sjúklingum sem fengu pifrenidón ásamt nintedanibi og hinsvegar hjá sjúklingum sem fengu eingöngu nintedanib voru niðurgangur hjá 20 (37,7%) á mótí 16 (31,4%), ógleði hjá 22 (41,5%) á mótí 6 (11,8%) og uppköst hjá 15 (28,3%) á mótí 6 (11,8%). Meðaltal heildarbreytinga frá grunnlínu á þvingaðri öndunarrýmum í 12. viku var -13,3 (17,4) ml hjá sjúklingum sem fengu meðferð með nintedanibi auk viðbótar meðferðar með pifrenidóni (n=48) samanborið við -40,9 (31,4) ml hjá sjúklingum sem fengu meðferð með nintedanibi einu sér (n=44).

QT-bil

Í sérstakri rannsókn á sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein voru QT-/QTc-bil skráð og kom í ljós að gjöf staks 200 mg skammts af nintedanibi til inntöku og margra 200 mg skammta af nintedanibi til inntöku tvisvar á dag í 15 daga lengdi ekki QTcF-bil.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Ofev hjá öllum undirhópum barna við lungnatrefjun af óþekkttri orsök (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Nintedanib náði hámarksþétni í plasma um það bil 2 til 4 klst. eftir inntöku í mjúkum gelatínhyllkjum stuttu eftir máltíð (heildarsvið 0,5 til 8 klst.). Heildaraðgengi 100 mg skammts var 4,69% (90% CI: 3,615 - 6,078) hjá heilbrigðum einstaklingum. Frásög og aðgengi minnka vegna áhrifa flutningspróteins og verulegra umbrota við fyrstu umferð í lifur. Sýnt var fram á beint skammtasamræmi (dose proportionality) með því að auka útsetningu fyrir nintedanibi (skammtabil 50 - 450 mg einu sinni á dag og 150 - 300 mg tvisvar á dag). Plasmaþétni við jafnvægi náðist eftir gjöf í að hámarki eina viku.

Eftir inntöku matar jókst útsetning nintedanibs um u.þ.b. 20% miðað við gjöf á fastandi maga (CI: 95,3 - 152,5%) og töf varð á frásogi (miðgildi t_{max} á fastandi maga: 2,00 klst.; eftir máltíð: 3,98 klst.).

Dreifing

Nintedanib dreifist með minnst tvíþrepa lyfjahvörfum. Eftir innrennsli í bláæð sást mikil dreifing (V_{ss} : 1.050 l, 45,0% gCV).

In vitro próteinbinding nintedanibs í blóðvökva manna var mikil með 97,8% bindingarhlutfalli. Albúmín í sermi er talið vera aðalbindipróteinið. Nintedanib dreifist helst í blóðvökva með hlutfall blóðs miðað við blóðvökva 0,869.

Umbrot

Helsta umbrotaleið nintedanibs er vatnsrof esterasa sem býr til óbundna sýruhlutann BIBF 1202. BIBF 1202 fær í kjölfarið glúkúróníðtengingu frá úrídín-5'-dífosfó-glúkúrónósýltransferasaensímum (UGT-ensímum), nánar tiltekið UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 og UGT 1A10 við BIBF 1202 glúkúróníð.

Aðeins lítill hluti af umbrotum nintedanibs fór fram með CYP-umbrotaferli, þar sem CYP 3A4 ensímið var ríkjandi. Helsta CYP-háða umbrotaefnið fannst ekki í blóðvökva í rannsókn á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði manna. *In vitro* voru CYP-háð umbrot um 5% miðað við um 25% esteraklofnun. Nintedanib, BIBF 1202 og BIBF 1202 glúkúróníð hömlluðu ekki heldur eða virkjuðu CYP-ensím í forklínískum rannsóknum. Því er ekki gert ráð fyrir lyfjamilliverkunum á milli nintedanibs og CYP-hvarfefna, CYP-hemla eða CYP-virkja.

Brotthvarf

Heildarplasmaúthreinsun var mikil eftir innrennsli í bláæð (úthreinsun: 1,390 ml/mín., 28,8% gCV). Útskilnaður hins óbreytta virka innihaldsefnis í þvagi innan 48 klst. var um 0,05% af skammtinum (31,5% gCV) eftir inntöku og um 1,4% af skammti (24,2% gCV) eftir gjöf með inndælingu í bláæð; nýrnaúthreinsun var 20 ml/mín. (32,6% gCV). Brotthvarf lyfjatengdrar geislavirkni eftir inntöku [^{14}C] nintedanibs var aðallega með hægðum og galli (93,4% af skammti, 2,61% gCV). Útskilnaður um nýru var aðeins lítill hluti af heildarúthreinsun (0,649% af skammti, 26,3% gCV). Heildarendurheimt var talin full (meiri en 90%) innan 4 daga eftir gjöf skammts. Lokahelmingunartími nintedanibs var á milli 10 og 15 klst. (gCV % u.þ.b. 50%).

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörf nintedanibs geta talist línuleg hvað varðar tíma (þ.e. yfirfæra má gögn um staka skammta yfir á gögn um marga skammta). Uppsöfnun eftir gjöf margra skammta var 1,04-föld fyrir C_{max} og 1,38-föld fyrir AUC_{τ} . Lágstyrkur nintedanibs hélst stöðugur í meira en eitt ár.

Flutningur

Nintedanib er hvarfefni P-gp. Upplýsingar um hugsanlega milliverkun nintedanibs við þetta flutningsprótein eru í kafla 4.5. Sýnt var fram á að nintedanib er ekki hvarfefni eða hemill OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 eða MRP-2 *in vitro*. Nintedanib er ekki heldur hvarfefni BCRP. Aðeins möguleiki á veikri hömlun OCT-1, BCRP og P-gp sást *in vitro*, sem telst hafa lítið klínískt vægi. Sama gildir um nintedanib sem hvarfefni OCT-1.

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum hjá sérstökum sjúklingahópum

Lyfjahlvörf nintedanibs voru svipuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök og krabbameinssjúklingum. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök og lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (N=1,191) og lýsandi rannsóknum höfðu kyn (leiðrétt líkamsþyngd), vægt og miðlungsmikið skert nýrnastarfsemi (áætluð eftir kreatínínúthreinsun), áfengisneysla og arfgerð P-gp ekki áhrif á útsetningu fyrir nintedanibi. Þýðisgreiningar á lyfjahlvörfum gáfu til kynna að aldur, líkamsþyngd og kynþáttur hefðu væg áhrif á útsetningu fyrir nintedanibi (sjá að neðan). Vegna hins mikla mismunar á milli einstaklinga eru vægar aukaverkanir sem sjást í tengslum við útsetningu ekki taldar hafa klínískt vægi (sjá kafla 4.4).

Aldur

Útsetning fyrir nintedanibi jókst í línulegu sambandi við aldur. $AUC_{\tau,ss}$ lækkaði um 16% hjá 45 ára gömlum sjúklingi og hækkaði um 13% hjá 76 ára gömlum sjúklingi miðað við 62 ára sjúkling sem miðgildi. Aldursbil greiningarinnar var 29 til 85 ár; um það bil 5% af þýðinu var eldri en 75 ára. Með þýðisgreiningu á lyfjahlvörfum sást u.þ.b. 20-25% aukning á útsetningu nintedanibs hjá sjúklingum 75 ára og eldri miðað við sjúklinga yngri en 65 ára.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á börnum.

Líkamsþyngd

Öfugt samband sást á milli líkamsþyngdar og útsetningar fyrir nintedanibi. $AUC_{\tau,ss}$ hækkaði um 25% hjá sjúklingi sem var 50 kg (5. hundraðshlutamark) og lækkaði um 19% fyrir 100 kg sjúkling (95. hundraðshlutamark) miðað við 71,5 kg sjúkling sem miðgildi.

Kynþáttur

Meðalútsetning þýðis fyrir nintedanibi var 33 - 50% meiri hjá kínverskum, taivönskum og indverskum sjúklingum og 16% meiri hjá japönskum sjúklingum en 16 - 22% minni hjá kóreskum sjúklingum samanborið við sjúklinga af hvítum kynþætti (með leiðréttingu fyrir líkamsþyngd). Mjög takmarkaðar upplýsingar lágu fyrir um einstaklinga af svarta kynþættinum en þó á sama bili og hjá einstaklingum af hvítum kynþætti.

Skert lifrarstarfsemi

Í sérstakri I. stigs rannsókn með stökum skammti og í samanburði við heilbrigða einstaklinga var útsetning fyrir nintedanibi, samkvæmt C_{max} og AUC , 2,2 sinnum hærrí hjá sjálfboðaliðum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A; 90% CI 1,3-3,7 fyrir C_{max} og 1,2-3,8 fyrir AUC). Hjá sjálfboðaliðum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B) var útsetning 7,6 sinnum hærrí samkvæmt C_{max} (90% CI 4,4-13,2) og 8,7 sinnum hærrí (90% CI 5,7-13,1) samkvæmt AUC , samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Einstaklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh C) hafa ekki verið rannsakaðir.

Samhliðameðferð með pírfenidóni

Í sérhæfðri rannsókn á lyfjahlvörfum var samhliða meðferð nintedanibs og pírfenidóns metin hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök. Hópur 1 fékk stakan 150 mg skammt af nintedanibi fyrir og eftir aukningu í 801 mg af pírfenidóni þrisvar á dag við jafnvægi (N=20 sjúklingar fengu

meðferð). Hópur 2 fékk meðferð með 801 mg af pifrenidóni þrisvar á dag við jafnvægi og framkvæmd var lyfjahvarfagreining fyrir og eftir a.m.k. 7 daga samhliða meðferð með 150 mg af nintedanibi tvisvar á dag (N=17 sjúklingar fengu meðferð). Í hópi 1 voru aðlöguð hlutföll margfeldismeðaltala (90% öryggisbil (CI)) 93% (57% - 151%) og 96% (70% - 131%) fyrir C_{max} og AUC_{0-tz} nintedanibs, í sömu röð (n=12 fyrir samanburð milli einstaklinga). Í hópi 2 voru hlutföll margfeldismeðaltala (90% CI) 97% (86% - 110%) og 95% (86% - 106%) fyrir C_{max} og $AUC_{\tau,ss}$ pifrenidóns, í sömu röð (n=12 fyrir samanburð milli einstaklinga).

Niðurstöðurnar sýndu engar vísbendingar um marktækar lyfjahvarfamilliverkanir á milli nintedanibs og pifrenidóns í samsettri meðferð (sjá kafla 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Almennar eiturverkanir

Rannsóknir á eiturverkunum hjá rottum og músum með stökum skömmtum sýndu litlar líkur á bráðum eiturverkunum af nintedanibi. Við rannsóknir á eiturverkunum hjá rottum með endurteknum skömmtum voru aukaverkanir (s.s. þykkun kastbrjósks, skemmdir í framtönnum) að mestu tengdar verkunarhætti (þ.e. hömlun VEGFR-2) nintedanibs. Þessar breytingar eru þekktar hjá öðrum VEGFR-2 hemlum og þær má flokka sem einkennandi fyrir lyfjaflokkinn.

Niðurgangur og uppköst ásamt minnkaðri fódurneyslu og líkamsþyngd sáust í rannsóknunum á eiturverkunum hjá dýrum öðrum en nagdýrum.

Engar vísbendingar voru um hækkun gilda lifrarensíma hjá rottum, hundum og cynomolgus-öpum. Vægar hækkunir á gildum lifrarensíma, sem voru ekki vegna alvarlegra aukaverkana, svo sem niðurgangs, sáust aðeins hjá Rhesus-öpum.

Eiturverkanir á æxlun

Hjá rottum sáust fósturvísis- og fósturlát og vanskapandi áhrif við útsetningu sem var minni en útsetning manna við ráðlagðan hámarksskammt, sem er 150 mg tvisvar á dag. Einnig sáust áhrif á þroska ásgrindar og stóru slagæðanna við útsetningu sem var minni en með meðferðarskömmtum.

Hjá kaninum sáust fósturvísis- og fósturlát og vanskapandi áhrif við útsetningu sem var u.þ.b. 3 sinnum meiri en útsetning við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum en tvíráð merki um áhrif á þroska ásgrindar og hjarta í fósturvísis og fósturi sáust þegar við útsetningu sem var minni en við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, sem er 150 mg tvisvar á dag.

Í rannsóknunum á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum sáust áhrif á þroska fyrir og eftir fæðingu við útsetningu sem var minni en við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Rannsókn á frjósemi hjá karldýrum og þroska snemma á fósturskeiði og að hreiðrun hjá rottum leiddi ekki í ljós áhrif á æxlunarfæri eða frjósemi karldýra.

Hjá rottum skildist lítið magn af geislamerktu nintedanibi og/eða umbrotsefnum þess út í móðurmjólk ($\leq 0,5\%$ af gefnum skammti).

Engar vísbendingar sáust í tveggja ára rannsóknunum á krabbameinsvaldandi áhrifum um krabbameinsvaldandi áhrif nintedanibs á mýs og rottur.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaefni gáfu ekki vísbendingar um að nintedanib geti haft stökkbreytandi áhrif.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

þríglýseríð, meðallöng
hörð fita
lesítín (soja) (E322)

Hylkisskel

gelatín
glýseról (85%)
títantvíoxíð (E171)
rautt járnnoxíð (E172)
gult járnnoxíð (E172)

Prentblek

gljálakk
svart járnnoxíð (E172)
própýlenglýkól (E1520)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ofev 100 mg mjúk hylki/Ofev 150 mg mjúk hylki fást í eftirfarandi pakkningastærðum:
- 30 x 1 mjúk hylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr áli/áli.
- 60 x 1 mjúk hylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr áli/áli.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. janúar 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

Ofev 100 mg mjúk hylki
nintedanib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 100 mg nintedanib (sem esílat).

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sojalesítín. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 x 1 mjúk hylki
60 x 1 mjúk hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ofev 100 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]
SN: {númer} [serial number]
NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

1. HEITI LYFS

Ofev 150 mg mjúk hylki
nintedanib

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 150 mg nintedanib (sem esílat).

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur sojalesítín. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 x 1 mjúk hylki
60 x 1 mjúk hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Ofev 150 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]
SN: {númer} [serial number]
NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynnupakkning

1. HEITI LYFS

Ofev 100 mg hylki
nintedanib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (kennimerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Opnið ekki fyrr en rétt fyrir notkun.

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM

Þynnupakkning

1. HEITI LYFS

Ofev 150 mg hylki
nintedanib

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Boehringer Ingelheim (kennimerki)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

Opnið ekki fyrr en rétt fyrir notkun.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ofev 100 mg mjúk hylki Nintedanib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ofev og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ofev
3. Hvernig nota á Ofev
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ofev
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ofev og við hverju það er notað

Ofev inniheldur virka efnið nintedanib og það er notað til meðferðar við lungnatrefjun af óþekktri orsök (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF).

Lungnatrefjun af óþekktri orsök er ástand þar sem vefurinn í lungum verður þykkari, stífari og ör myndast með tímanum. Örin draga út getu lungnanna til að flytja súrefni inn í blóðrásina og því verður erfiðara að anda djúpt. Ofev hjálpar til við að draga úr öramyndun og stífnun lungnanna.

2. Áður en byrjað er að nota Ofev

Ekki má nota Ofev:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nintedanibi, jarðhnetum, soja eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Ofev er notað

- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann verið með lifrarvandamál,
- ef þú ert með eða hefur verið með nýrnvandamál,
- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann verið með blæðingarvandamál,
- ef þú notar blóðþynningarlyf (svo sem warfarín, fenprókúmon eða heparín) til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa,
- ef þú tekur pírfenidón þar sem það getur aukið hættuna á niðurgangi, ógleði, uppköstum og lifrarvandamálum,
- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann verið með hjartavandamál (til dæmis fengið hjartaáfall),

- ef þú hefur nýlega farið í skurðaðgerð. Nintedanib getur haft áhrif á græðslu sára. Þess vegna er yfirleitt gert tímabundið hlé á meðferð með Ofev ef þú þarft að undirgangast skurðaðgerð. Læknirinn ákveður hvenær meðferð með lyfinu hefst á ný.

Á grundvelli þessara upplýsinga gæti læknirinn gert blóðrannsóknir, til dæmis til að athuga lifrarstarfsemi. Læknirinn mun ræða við þig um niðurstöður þessara rannsókna og ákveða hvort þú megir nota Ofev.

Þegar þú notar lyfið skaltu samstundis hafa samband við lækninn

- ef þú færð niðurgang. Mikilvægt er að meðhöndla niðurgang snemma (sjá kafla 4);
- ef þú kastar upp eða finnur fyrir ógleði;
- ef þú færð óútskýrð einkenni á borð við gulan blæ á húð eða augnhvítu (gulu), dökkt eða brúnt (telitað) þvag, verk hægra megin í efri hluta magans (kviðar), meiri tilhneigingu til blæðingar eða marbletta en venjulega eða þreytutilfinningu. Þetta geta verið einkenni um alvarlega lifrarkvilla;
- ef þú finnur fyrir miklum verk í maga, hita, kuldahrolli, ógleði, uppköstum eða stífleika eða uppþembu í kvið, þar sem þetta gætu verið einkenni götunar í garnavegg (rofs í meltingarvegi). Einnig skaltu láta lækninn vita ef þú hefur verið með magasár eða sarpager (diverticular disease) eða færð samhliða meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (notuð til að meðhöndla verki og þrota) eða sterum (notaðir við bólgu og ofnæmi), þar sem þetta getur aukið áhættuna;
- ef þú finnur fyrir verk, þrota, roða eða hita í útlimum, þar sem slíkt gæti verið merki um blóðtappa í bláæð (tegund blóðæðar);
- ef þú finnur fyrir þrýstingi eða verk í brjósti, yfirleitt vinstra megin, sársauka í hálsi, kjálka, öxl eða handlegg, hröðum hjartslætti, mæði, ógleði, uppköstum, þar sem slíkt gæti verið merki um hjartaáfall;
- ef þú ert með meiriháttar blæðingu.

Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára mega ekki nota Ofev.

Notkun annarra lyfja samhliða Ofev

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar á meðal jurtaf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Milliverkanir geta orðið á milli Ofev og annarra lyfja. Eftirfarandi lyf eru dæmi um lyf sem geta aukið styrk nintedanibs í blóði og þar með aukið líkur á aukaverkunum (sjá kafla 4):

- lyf sem notað er til að meðhöndla sveppasýkingar (ketókónazól)
- lyf sem notað er til að meðhöndla bakteríusýkingar (erýtrómýsín)
- lyf sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (cíclósporín)

Eftirfarandi lyf eru dæmi um lyf sem geta minnkað styrkleika nintedanibs í blóði og þar með minnkað verkun Ofev:

- sýklalyf sem notað er til meðferðar við berklum (rífampicín)
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla flog (karbamazepín, fenýtóín)
- jurtaf sem notað er til að meðhöndla þunglyndi (jóhannesarjurt)

Meðganga og brjóstagjöf

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki má taka lyfið á meðgöngu þar sem það getur skaðað ófætt barn og valdið fæðingargöllum.

Konur á barneignaraldri verða að nota öruggar getnaðarvarnir, þar á meðal getnaðarvarnir sem ekki byggjast á hormónum til viðbótar við aðrar getnaðarvarnir, á meðan Ofev er tekið og í minnst 3 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ræddu við lækninn um hvaða tegundir getnaðarvarna henta þér best. Láttu lækninn eða lyfjafræðing tafarlaust vita ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Ofev stendur.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Ofev stendur þar sem það gæti valdið barninu hættu.

Akstur og notkun véla

Ofev gæti haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir ógleði ættir þú ekki að aka eða nota vélar.

Ofev inniheldur sojalesítín

Ef þú hefur ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja máttu ekki nota þetta lyf (sjá kafla 2).

3. Hvernig nota á Ofev

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er eitt 100 mg hylki tvisvar á dag (alls 200 mg á dag). Takið hylkin með 12 klukkustunda millibili, á um það bil sama tíma á degi hverjum, til dæmis eitt hylki að morgni og eitt hylki að kvöldi. Slíkt tryggir að magn nintedaníbs haldist stöðugt í blóðrásinni. Kyngdu hylkjunum heilum með vatni og ekki tyggja eða mylja þau. Ráðlagt er að taka hylkin inn með mat, t.d. með máltíð eða rétt á undan eða eftir máltíð.

Ekki taka inn meira en ráðlagðan skammt, tvö Ofev 100 mg hylki á dag.

Ef þú þolir ekki ráðlagðan skammt, tvö Ofev 100 mg hylki á dag (sjá hugsanlegar aukaverkanir í kafla 4) gæti lækningurinn ráðlagt þér að hætta að nota lyfið. Ekki minnka skammtinn eða hætta meðferðinni á eigin spýtur án þess að hafa fyrst samráð við lækninginn.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækninginn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Ofev

Ekki taka tvö hylki í einu ef skammturinn á undan gleymdist. Takið næsta 100 mg skammt af Ofev á næsta tíma samkvæmt þeirri áætlun sem lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur ráðlagt.

Ef hætt er að taka Ofev

Ekki má hætta að taka Ofev án þess að hafa fyrst samráð við lækni. Mikilvægt er að halda áfram að taka lyfið á hverjum degi svo lengi sem lækningurinn ávísar því.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú þarft að sýna sérstaka aðgát ef þú færð eftirfarandi aukaverkanir á meðan meðferð með Ofev stendur:

Niðurgangur (*mjög algengur, getur komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum*):

Niðurgangur getur leitt til vöskvaskorts: taps á mikilvægum söltum (svo sem natríum eða kalíum) úr líkamanum. Við fyrstu merki um niðurgang skaltu drekka mikið af vökva og tafarlaust hafa samband við lækni. Hefja skal viðeigandi meðferð gegn niðurgangi, t.d. með lóperamíði, eins fljótt og hægt er.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa einnig sést við meðferð með þessu lyfi:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ógleði
- Sársauki í kvið
- Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Uppköst
- Minnkuð matarlyst
- Þyngdartap
- Blæðing
- Útbrot

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Brisbólga
- Alvarleg lifrarvandamál
- Lítið magn blóðflagna (blóðflagnafæð)
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Gula, sem er gulur litur í húð og augnhvítu vegna mikils magns bílirúbíns í blóði
- Kláði
- Hjartaáfall

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Nýrnabilun

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ofev

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið Ofev við lægri hita en 25°C.

Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef þynnan sem inniheldur hylkin hefur verið opnuð eða ef hylki er brotið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ofev inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nintedanib. Hvert hylki inniheldur 100 mg nintedanib (sem esílat).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Fylling hylkis: Þríglýseríð, meðallöng, hörð fita, sojalesítín (E322)
 - Hylkisskel: Gelatín, glýseról (85%), títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172)
 - Prentblek: Gljálakk, svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkól (E1520)

Lýsing á útliti Ofev og pakkningastærðir

Ofev 100 mg hylki eru ferskjulit, ógegnæ, aflöng mjúk gelatínhylki með merki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim og töluna „100“ áprentað í svörtum lit á annarri hliðinni.

Ofev 100 mg hylki eru til í tveimur pakkningastærðum:

- 30 x 1 mjúk hylki í rifgötuðum stakskammtapynnum úr áli/áli.
- 60 x 1 mjúk hylki í rifgötuðum stakskammtapynnum úr áli/áli.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Ofev 150 mg mjúk hylki Nintedanib

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ofev og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ofev
3. Hvernig nota á Ofev
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ofev
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Ofev og við hverju það er notað

Ofev inniheldur virka efnið nintedanib og það er notað til meðferðar við lungnatrefjun af óþekktri orsök (Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF).

Lungnatrefjun af óþekktri orsök er ástand þar sem vefurinn í lungum verður þykkari, stífari og ör myndast með tímanum. Örin draga út getu lungnanna til að flytja súrefni inn í blóðrásina og því verður erfiðara að anda djúpt. Ofev hjálpar til við að draga úr öramyndun og stífnun lungnanna.

2. Áður en byrjað er að nota Ofev

Ekki má nota Ofev:

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nintedanibi, jarðhnetum, soja eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Ofev er notað

- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann verið með lifrарvandamál,
- ef þú ert með eða hefur verið með nýrnavandamál,
- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann verið með blæðingarvandamál,
- ef þú notar blóðþynnningarlyf (svo sem warfarín, fenprókúmon eða heparín) til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa,
- ef þú tekur pírfenidón þar sem það getur aukið hættuna á niðurgangi, ógleði, uppköstum og lifrарvandamálum,
- ef þú ert með eða hefur einhvern tímann verið með hjartavandamál (til dæmis fengið hjartaáfall),

- ef þú hefur nýlega farið í skurðaðgerð. Nintedanib getur haft áhrif á græðslu sára. Þess vegna er yfirleitt gert tímabundið hlé á meðferð með Ofev ef þú þarft að undirgangast skurðaðgerð. Læknirinn ákveður hvenær meðferð með lyfinu hefst á ný.

Á grundvelli þessara upplýsinga gæti læknirinn gert blóðrannsóknir, til dæmis til að athuga lifrarstarfsemi. Læknirinn mun ræða við þig um niðurstöður þessara rannsókna og ákveða hvort þú megir nota Ofev.

Þegar þú notar lyfið skaltu samstundis hafa samband við lækninn

- ef þú færð niðurgang. Mikilvægt er að meðhöndla niðurgang snemma (sjá kafla 4);
- ef þú kastar upp eða finnur fyrir ógleði;
- ef þú færð óútskýrð einkenni á borð við gulan blæ á húð eða augnhvítu (gulu), dökkt eða brúnt (telitað) þvag, verk hægra megin í efri hluta magans (kviðar), meiri tilhneigingu til blæðingar eða marbletta en venjulega eða þreytutilfinningu. Þetta geta verið einkenni um alvarlega lifrarkvilla;
- ef þú finnur fyrir miklum verk í maga, hita, kuldahrolli, ógleði, uppköstum eða stífleika eða uppþembu í kvið, þar sem þetta gætu verið einkenni götunar í garnavegg (rofs í meltingarvegi). Einnig skaltu láta lækninn vita ef þú hefur verið með magasár eða sarpager (diverticular disease) eða færð samhliða meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (notuð til að meðhöndla verki og þrota) eða sterum (notaðir við bólgu og ofnæmi), þar sem þetta getur aukið áhættuna;
- ef þú finnur fyrir verk, þrota, roða eða hita í útlimum, þar sem slíkt gæti verið merki um blóðtappa í bláæð (tegund blóðæðar);
- ef þú finnur fyrir þrýstingi eða verk í brjósti, yfirleitt vinstra megin, sársauka í hálsi, kjálka, öxl eða handlegg, hröðum hjartslætti, mæði, ógleði, uppköstum, þar sem slíkt gæti verið merki um hjartaáfall;
- ef þú ert með meiriháttar blæðingu.

Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára mega ekki nota Ofev.

Notkun annarra lyfja samhliða Ofev

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar á meðal jurtalyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Milliverkanir geta orðið á milli Ofev og annarra lyfja. Eftirfarandi lyf eru dæmi um lyf sem geta aukið styrk nintedanibs í blóði og þar með aukið líkur á aukaverkunum (sjá kafla 4):

- lyf sem notað er til að meðhöndla sveppasýkingar (ketókónzól)
- lyf sem notað er til að meðhöndla bakteríusýkingar (erýtrómýsín)
- lyf sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (cíclósporín)

Eftirfarandi lyf eru dæmi um lyf sem geta minnkað styrkleika nintedanibs í og þar með minnkað verkun Ofev:

- sýklalyf sem notað er til meðferðar við berklum (rífampicín)
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla flog (karbamazepín, fenýtóín)
- jurtalyf sem notað er til að meðhöndla þunglyndi (jóhannesarjurt)

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Ekki má taka lyfið á meðgöngu þar sem það getur skaðað fóstrið og valdið fæðingargöllum.

Konur á barneignaraldri verða að nota öruggar getnaðarvarnir, þar á meðal getnaðarvarnir sem ekki byggjast á hormónum til viðbótar við aðrar getnaðarvarnir, á meðan Ofev er tekið og í minnst 3 mánuði eftir að meðferð lýkur. Ræddu við lækninn um hvaða tegundir getnaðarvarna henta þér best. Láttu lækninn eða lyfjafræðing tafarlaust vita ef þú verður þunguð meðan á meðferð með Ofev stendur.

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Ofev stendur þar sem það gæti valdið barninu hættu.

Akstur og notkun véla

Ofev gæti haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir ógleði ættir þú ekki að aka eða nota vélar.

Ofev inniheldur sojalesítín

Ef þú hefur ofnæmi fyrir soja eða jarðhnetum máttu ekki nota þetta lyf (sjá kafla 2).

3. Hvernig nota á Ofev

Notið lyfið alltaf eins og lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækningnum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er eitt 150 mg hylki tvisvar á dag (alls 300 mg á dag). Taktu hylkin tvisvar á dag með um 12 klukkustunda millibili, á um það bil sama tíma á degi hverjum, til dæmis eitt hylki að morgni og eitt hylki að kvöldi. Slíkt tryggir að magn nintedaníbs haldist stöðugt í blóðrásinni. Kyngdu hylkjunum heilum með vatni og ekki tyggja eða mylja þau. Ráðlagt er að taka hylkin inn með mat, t.d. með máltíð eða rétt á undan eða eftir máltíð.

Ekki taka inn meira en ráðlagðan skammt, tvö Ofev 150 mg hylki á dag.

Ef þú þolir ekki ráðlagðan skammt, tvö Ofev 150 mg hylki á dag (sjá hugsanlegar aukaverkanir í kafla 4) gæti lækningurinn minnkað daglegan skammt þinn af Ofev. Ekki minnka skammtinn eða hætta meðferðinni á eigin spýtur án þess að hafa fyrst samráð við lækninginn.

Lækningurinn kann að minnka ráðlagðan skammt niður í 100 mg tvisvar á dag (alls 200 mg á dag). Í því tilviki mun lækningurinn ávísa Ofev 100 mg hylkjum fyrir meðferðina. Ekki taka inn meira en ráðlagðan skammt, tvö Ofev 100 mg hylki á dag, ef sólarhringskammtur var minnkaður niður í 200 mg á dag.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækninginn eða lyfjafræðing.

Ef gleymist að taka Ofev

Ekki taka tvö hylki í einu ef skammturinn á undan gleymdist. Takið næsta 150 mg skammt af Ofev á næsta tíma samkvæmt þeirri áætlun sem lækningurinn eða lyfjafræðingur hefur ráðlagt.

Ef hætt er að taka Ofev

Ekki má hætta að taka Ofev án þess að hafa fyrst samráð við lækni. Mikilvægt er að halda áfram að taka lyfið á hverjum degi svo lengi sem lækningurinn ávísar því.

Leitið til lækningisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú þarft að sýna sérstaka aðgát ef þú færð eftirfarandi aukaverkanir á meðan meðferð með Ofev stendur:

Niðurgangur (*mjög algengur, getur komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum*): Niðurgangur getur leitt til vökvaskorts: taps á mikilvægum söltum (svo sem natríum eða kalíum) úr líkamanum. Við fyrstu merki um niðurgang skaltu drekka mikið af vökva og tafarlaust hafa samband við lækni. Hefja skal viðeigandi meðferð gegn niðurgangi, t.d. með lóperamíði, eins fljótt og hægt er.

Eftirfarandi aukaverkanir hafa einnig sést við meðferð með þessu lyfi:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ógleði
- Sársauki í kvið
- Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum.

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Uppköst
- Minnkuð matarlyst
- Þyngdartap
- Blæðing
- Útbrot

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- Brisbólga
- Alvarleg lifrarvandamál
- Lítið magn blóðflagna (blóðflagnafæð)
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Gula, sem er gulur litur í húð og augnhvítu vegna mikils magns bílirúbíns í blóði
- Kláði
- Hjartaáfall

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- Nýrnabilun

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Ofev

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið Ofev við lægri hita en 25°C.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef þynnan sem inniheldur hylkin hefur verið opnuð eða ef hylki er brotið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Ofev inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nintedanib. Hvert hylki inniheldur 150 mg nintedanib (sem esílat).
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Fylling hylkis: Þríglýseríð, meðallöng, hörð fita, sojalesítín (E322)
 - Hylkisskel: Gelatín, glýseról (85%), títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172)
 - Prentblek: Gljálakk, svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkól (E1520)

Lýsing á útliti Ofev og pakkningastærðir

Ofev 150 mg hylki eru brúnlit, ógegnsæ, aflöng mjúk gelatínhylki með merki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim og töluna „150“ áprentað í svörtum lit á annarri hliðinni.

Ofev 150 mg hylki eru til í tveimur pakkningastærðum:

- 30 x 1 mjúk hylki í rifgötuðum stakskammtapynnum úr áli/áli.
- 60 x 1 mjúk hylki í rifgötuðum stakskammtapynnum úr áli/áli.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.