

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 100 mg меки капсули

Ofev 150 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ofev 100 mg меки капсули

Една мека капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат)

Помощно вещество с известно действие

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

Ofev 150 mg меки капсули

Една мека капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (nintedanib) (под формата на езилат)

Помощно вещество с известно действие

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

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула (капсула).

Ofev 100 mg меки капсули

Ofev 100 mg меки капсули са непрозрачни, продълговати, меки желатинови капсули с цвят на праскова, с отпечатани в черно от едната страна логото на Boehringer Ingelheim и „100“.

Ofev 150 mg меки капсули

Ofev 150 mg меки капсули са непрозрачни, продълговати меки желатинови капсули с кафяв цвят, с отпечатани в черно от едната страна логото на Boehringer Ingelheim и „150“.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

Ofev е показан при възрастни за лечение на свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението трябва да бъде започнато от лекар с опит в лечението на заболявания, за които Ofev е одобрен.

Дозировка

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

Дневна доза от два пъти по 100 mg се препоръчва за използване само при пациенти, които са показали непоносимост към дневна доза от два пъти по 150 mg.

Ако бъде пропусната една доза, приложението трябва да продължи от следващия планов прием

при препоръчителната доза. Ако бъде пропусната доза, пациентът не трябва да приема допълнителна доза. Не трябва да се надвишава препоръчителната дневна доза от 300 mg.

Корекции на дозата

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

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

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

Специални популации

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години)

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

Бъбречно увреждане

Не се налага корекция на началната доза при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Безопасността, ефикасността и фармакокинетиката на нинтеданиб не са проучени при пациенти с тежко бъбречно увреждане (креатининов клирънс < 30 ml/min).

Чернодробно увреждане

При пациенти с леко чернодробно увреждане (Child Pugh A) препоръчителната доза Ofev е 100 mg два пъти дневно с интервал приблизително 12 часа. При пациенти с леко чернодробно увреждане (Child Pugh A) трябва да се обмисли прекъсване или преустановяване на приема за овладяване на нежелните реакции. Безопасността и ефикасността на нинтеданиб не е била проучвана при пациенти с чернодробно увреждане, класифицирано като Child Pugh B и C. Не се препоръчва лечение с Ofev при пациенти с умерено (Child Pugh B) и тежко (Child Pugh C) чернодробно увреждане (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ofev при деца на възраст 0 до 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Ofev е предназначен за перорално приложение. Капсулите Ofev трябва да се приемат с храна, да се погълтат цели с вода и да не се дъвчат. Капсулата не трябва да се отваря или смачква (вж. точка 6.6).

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Стомашно-чревни нарушения

Диария

В клиничните изпитвания (вж. точка 5.1) диарията е най-честата стомашно-чревна нежелана реакция, за която се съобщава (вж. точка 4.8). При повечето пациенти нежеланата реакция е била с лека до умерена тежест и се е появила в първите 3 месеца от лечението.

В постмаркетинговия период се съобщава за сериозни случаи на диария, водеща до дехидратация и електролитни нарушения. Пациентите трябва да бъдат лекувани при първите прояви с адекватно хидратиране и антидиарични лекарствени продукти, като лоперамид, като може да се наложи намаляване на дозата или прекратяване на лечението. Лечението с Ofev може да се поднови с намалена доза (100 mg два пъти дневно) или с цялата доза (150 mg два пъти дневно). При персистиране на тежка диария, независимо от симптоматичното лечение, лечението с Ofev трябва да бъде преустановено.

Гадене и повръщане

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

Ако симптомите персistirат независимо от подходящото поддържащо лечение (включително антиеметична терапия), може да се наложи намаляване на дозата или преустановяване на лечението. Лечението може да се поднови при намалена доза (100 mg два пъти дневно) или при цялата доза (150 mg два пъти дневно). При персистиране на тежка симптоматика, лечението с Ofev трябва да бъде преустановено.

Чернодробна функция

Не са проучени безопасността и ефикасността на Ofev при пациенти с умерено (Child Pugh B) или тежко (Child Pugh C) чернодробно увреждане. По тази причина не се препоръчва лечение с Ofev при такива пациенти (вж. точка 4.2). На база повишената експозиция, рискът за нежелани реакции може да бъде повишен при пациенти с леко чернодробно увреждане (Child Pugh A). Пациентите с леко чернодробно увреждане (Child Pugh A) трябва да бъдат лекувани с намалена доза Ofev (вж. точки 4.2 и 5.2).

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

Повишенията на чернодробните ензими (ALT, AST, алкална фосфатаза (ALKP) в кръвта, гама-глутамилтрансфераза (GGT), вж. точка 4.8) и билирубина в повечето случаи са обратими след намаляване на дозата или прекъсване на лечението. Ако се установи повишаване на трансаминазите (AST или ALT) > 3 пъти ГГН, препоръчително е да се намали дозата или да се прекрати лечението с Ofev и пациентът да бъде под постоянно наблюдение. След като трансаминазите се върнат към началните си стойности, лечението с Ofev може да се поднови с

цялата доза (150 mg два пъти дневно) или да се започне отново с по-ниска доза (100 mg два пъти дневно), която впоследствие може да се повиши до цялата доза (вж. точка 4.2). Ако повишаването на чернодробните показатели се съпровожда с клинични симптоми на чернодробно увреждане, напр. иктер, лечението с Ofev трябва да бъде преустановено окончателно. Трябва да се проверят и алтернативните причини за повишаване на чернодробните ензими.

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

Бъбречна функция

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

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

Кръвоизлив

Потискането на рецепторите на съдовия ендотелен растежен фактор (VEGFR) може да е свързано с повишен риск от кръвене.

Пациентите с известен риск за кръвене, включително пациентите с наследствено предразположение към кръвене или пациентите, които получават антикоагулантно лечение с цяла доза, не са включени в клиничните изпитвания. В постмаркетинговия период се съобщава за несериозни и сериозни събития на кръвене, някои от които с летален изход, (включително при пациенти, които са на или не са на антикоагулантна терапия, или са на други лекарствени продукти, които могат да причинят кръвене). Така че тези пациенти трябва да бъдат лекувани с Ofev само ако очакваната полза превишава потенциалния риск.

Артериални тромбоемболични събития

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

В клиничните изпитвания артериални тромбоемболични събития са съобщавани нечесто (Ofev 2,5 % спрямо плацебо 0,7 % при INPULSIS; Ofev 0,9 % спрямо плацебо 0,9 % при INBUILD; Ofev 0,7 % спрямо плацебо 0,7 % при SENSCIS). В изпитванията INPULSIS по-висок процент пациенти са получили инфаркт на миокарда в групата на Ofev (1,6 %) в сравнение с групата на плацебо (0,5 %), докато нежеланите събития, отразяващи исхемична болест на сърцето, се проявяват балансирано между групите на Ofev и плацебо. В изпитването INBUILD инфаркт на миокарда е наблюдаван с ниска честота: Ofev 0,9 % спрямо плацебо 0,9 %. В изпитването SENSCIS миокарден инфаркт е наблюдаван с малка честота в групата на плацебо (0,7 %) и не е наблюдаван в групата на Ofev. Бъдете внимателни, когато лекувате пациенти с по-висок сърдечносъдов риск, включително известна исхемична болест на сърцето. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, при които се развиват признаци или симптоми на остра миокардна исхемия.

Аневризми и артериални дисекации

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

Венозна тромбоемболия

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

Перфорации на стомашно-чревния тракт и исхемичен колит

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

Протеинурия в нефрозния диапазон и тромботична микроангиопатия

По време на постмаркетинговия период са съобщени много малко случаи на протеинурия в нефрозния диапазон, със или без нарушение на бъбречната функция. Хистологичните находки в отделни случаи съответстват на гломерулна микроангиопатия със или без бъбречни тромби. Обратимост на симптомите е наблюдавана след преустановяване на приема на Ofev, в някои случаи с остатъчна протеинурия.

Трябва да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, които развиват признаци или симптоми на нефрозен синдром.

Инхибиторите на пътя на VEGF се свързват с тромботична микроангиопатия (ТМА), в това число много малко съобщени случаи за нинтеданиб. Ако при пациент, който получава нинтеданиб, има лабораторни или клинични находки, свързани с ТМА, лечението с нинтеданиб трябва да бъде преустановено и трябва да се направят пълни изследвания за оценка за ТМА.

Хипертония

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

Белодробна хипертония

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

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

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

Усложнения при заздравяване на рани

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

Едновременно приложение с пирфенидон

В специално проведено фармакокинетично проучване е изследвано съпътстващо лечение с нинтеданиб и пирфенидон при пациенти с ИБФ. Въз основа на тези резултати няма данни за значимо фармакокинетично взаимодействие от типа "лекарство-лекарство" между нинтеданиб

и пирфенидон, когато се прилагат в комбинация (вж. точка 5.2). Като се има предвид сходството в профилите на безопасност на двата лекарствени продукта, могат да се очакват адитивни нежелани реакции, включително стомашно-чревни и чернодробни нежелани събития. Съотношението полза/риск по отношение на съпътстващото лечение с пирфенидон не е установено.

Ефект върху QT интервала

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

Алергична реакция

Известно е, че хранителните продукти със соя причиняват алергични реакции, включително тежка анафилаксия при пациенти с алергия към соя. Пациентите с известна алергия към фъстъчен протеин имат повишен риск за тежки реакции към препарати, съдържащи соя.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Р-гликопротеин (P-gp)

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

Мощните индуктори на P-gp (напр. рифампицин, карбамазепин, фенитоин и жълт кантарион) могат да намалят експозицията на нинтеданиб. Трябва да се прецени използването на алтернативен съпътстващ лекарствен продукт, който няма или има минимален потенциал за индуциране на P-gp.

Цитохром (CYP) изоензими

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

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция

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

Бременност

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

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

На база на предклиничните проучвания няма данни за нарушение на фертилитета при мъжки животни (вж. точка 5.3). Проучванията за подострата и хроничната токсичност не показват данни за нарушение на фертилитета при женски плъхове при системни нива на експозиция, сравними с тези при максималната препоръчителна доза за хора (МПДХ) от 150 mg два пъти дневно (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

В клиничните изпитвания и по време на постмаркетинговия опит най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции, свързани с употребата на нинтеданиб, включват диария, гадене и повръщане, болка в корема, намален апетит, загуба на тегло и повишаване на чернодробните ензими.

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

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Таблица 1 дава обобщение на нежеланите лекарствени реакции (НЛР) по системо-органен клас (SOC) и категория по честота по MedDRA, като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$), много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Обобщение на НЛР според категорията по честота

Системо-органен клас предпочитан термин	Честота		
	Идиопатична белодробна фиброза	Други хронични фиброзиращи ИББ с прогресивен фенотип	Свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Тромбоцитопения	Нечести	Нечести	Нечести
Нарушения на метаболизма и храненето			
Понижаване на теглото	Чести	Чести	Чести
Намален апетит	Чести	Много чести	Чести
Дехидратация	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Сърдечни нарушения			
Инфаркт на миокарда	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Съдови нарушения			
Кървене (вж. точка 4.4)	Чести	Чести	Чести
Хипертония	Нечести	Чести	Чести
Аневризми и артериални дисекации	С неизвестна честота	С неизвестна честота	С неизвестна честота
Стомашно-чревни нарушения			
Диария	Много чести	Много чести	Много чести
Гадене	Много чести	Много чести	Много чести
Абдоминална болка	Много чести	Много чести	Много чести
Повръщане	Чести	Много чести	Много чести
Панкреатит	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Колит	Нечести	Нечести	Нечести
Хепатобилиарни нарушения			
Лекарствено- индуцирано чернодробно увреждане	Нечести	Чести	Нечести
Повишени чернодробни ензими	Много чести	Много чести	Много чести
Повишена аланин аминотрансфераза (ALT)	Чести	Много чести	Чести
Повишена аспартат аминотрансфераза (AST)	Чести	Чести	Чести
Повишена гама глутамил трансфераза (GGT)	Чести	Чести	Чести
Хипербилирубинемия	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Повишена алкална фосфатаза (ALKP) в кръвта	Нечести	Чести	Чести
Нарушения на кожата и подкожната тъкан			
Обрив	Чести	Чести	Нечести
Пруритус	Нечести	Нечести	Нечести
Алопеция	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Бъбречна недостатъч- ност (вж. точка 4.4)	С неизвестна честота	С неизвестна честота	Нечести
Протеинурия	Нечести	Нечести	С неизвестна честота
Нарушения на нервната система			
Главоболие	Чести	Чести	Чести

Описание на избрани нежелани реакции

Диария

В клиничните изпитвания (вж. точка 5.1) диарията е най-честото събитие, за което се съобщава. При повечето пациенти събитието е с лека до умерена тежест. Повече от две трети от пациентите, които получават диария, съобщават за първа поява през първите три месеца на лечението. При повечето пациенти събитията се овладяват с противодиарийно лечение, намаляване на дозата или прекъсване на лечението (вж. точка 4.4). Преглед на съобщените събития на диария в клиничните изпитвания е даден в Таблица 2:

Таблица 2: Диария в клинични изпитвания за период от 52 седмици

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

Повишени чернодробни ензими

В изпитванията INPULSIS за повишение на чернодробните ензими (вж. точка 4.4) се съобщава при 13,6 % спрямо 2,6 % от пациентите, лекуваните съответно с Ofev и плацебо. В изпитването INBUILD за повишение на чернодробните ензими се съобщава при 22,6 % спрямо 5,7 % от пациентите, лекувани съответно с Ofev и плацебо. В изпитването SENSCIS за повишение на чернодробните ензими се съобщава при 13,2 % спрямо 3,1 % от пациентите, лекувани съответно с Ofev и плацебо. Повишенията на чернодробните ензими са обратими и не са свързани с клинично проявено чернодробно заболяване.

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

Кървене

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

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

Протеинурия

В клинични изпитвания процентът пациенти, развили протеинурия, е нисък и сходен между групите на лечение (Ofev 0,8 % спрямо плацебо 0,5 % в INPULSIS; Ofev 1,5 % спрямо плацебо 1,8 % в INBUILD; Ofev 1,0 % спрямо плацебо 0,0 % в SENSCIS). Нефрозен синдром не е съобщаван при клиничните изпитвания. По време на постмаркетинговия период са съобщени много малко случаи на протеинурия в нефрозния диапазон, със или без нарушение на

бъбречната функция. Хистологичните находки в отделни случаи съответстват на гломерулна микроангиопатия, със или без бъбречни тромби. Обратимост на симптомите е наблюдавана след преустановяване на приема на Ofev, в някои случаи с остатъчна протеинурия. Трябва да се обмисли прекъсване на лечението при пациенти, които развиват признаци или симптоми на нефрозен синдром (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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

4.9 Предозиране

Няма специфичен антидот или лечение при предозиране на Ofev. Двама пациенти от онкологичната програма са имали предозиране максимум 600 mg два пъти дневно до осем дни. Наблюдаваните нежелани реакции са били сходни с познатия профил на безопасност на нинтеданиб, т.е. повишени чернодробни ензими и симптоми от страна на стомашно-чревната система. И двамата пациенти са се възстановили от тези нежелани реакции. В изпитванията INPULSIS на един пациент по невнимание е прилагана доза от 600 mg дневно за общо 21 дни. Нежелано събитие (назофарингит), което не е било сериозно, се появява и преминава през периода на неправилно дозиране, като не се съобщава за проява на други събития. В случай на предозиране, лечението трябва да се преустанови и да се предприемат подходящи общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

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

съдово ремоделиране, като намалява пролиферацията на съдовите гладкомускулни клетки, дебелината на белодробните съдови стени и процента на оклузираните белодробни съдове.

Клинична ефикасност и безопасност

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ)

Клиничната ефикасност на нинтеданиб е проучена при пациенти с ИБФ в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III с идентичен дизайн (INPULSIS-1 (1199.32) и INPULSIS-2 (1199.34)). Пациенти с изходно ниво на FVC на изходно ниво < 50 % от прогнозирания или капацитет за дифузия на въглероден монооксид (DLCO, коригиран за хемоглобин) на изходно ниво < 30 % от прогнозирания, са изключени от участие в изпитванията. Пациентите са рандомизирани в съотношение 3:2 на лечение с Ofev 150 mg или плацебо два пъти дневно за 52 седмици.

Първичната крайна точка е годишното понижаване на форсирания витален капацитет (FVC). Основните вторични крайни точки са промяната спрямо изходно ниво на общия скор от въпросника на болница Сейнт Джордж (Saint George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) след 52 седмици и времето до първата остра екзацербация на ИБФ.

Годишна честота на понижаване на FVC

Годишното понижаване на FVC (в ml) е значително намалено при пациенти, които получават нинтеданиб в сравнение с пациентите на плацебо. Терапевтичният ефект е еднакъв в двете изпитвания. Вижте Таблица 3 за индивидуалните и сборните резултати от проучването.

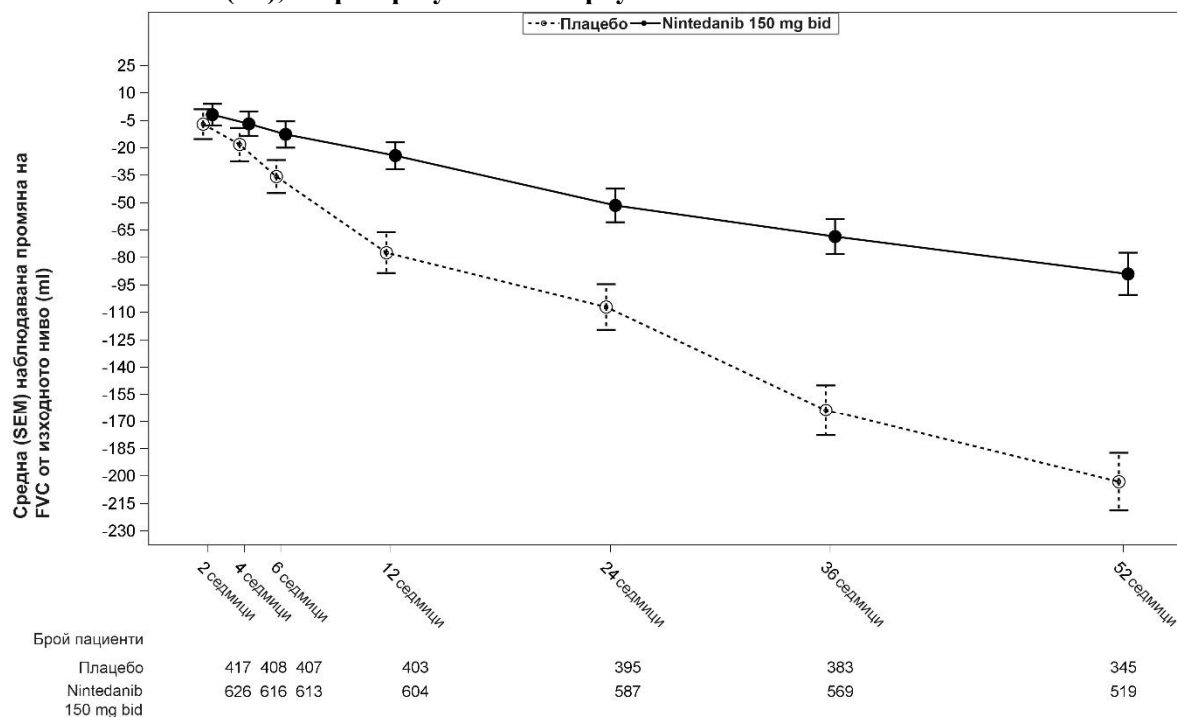
Таблица 3: Годишно понижаване на FVC (ml) в изпитванията INPULSIS-1, INPULSIS-2 и други сборни данни - лекувана популация

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

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

Вижте Фигура 1 за еволюцията на промяната във времето спрямо изходното ниво и при двете лекувани групи, на базата на сборния анализ на проучвания INPULSIS-1 и INPULSIS-2.

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



bid = два пъти дневно

Анализ на FVC респондерите

И в двете изпитвания INPULSIS дялът на FVC респондерите, дефиниран като пациенти с абсолютно понижаване на FVC % от прогнозната стойност не повече от 5 % (гранична стойност, показателна за повишаване на риска от смъртност при ИБФ), е значително по-голяма в групата на нинтеданиб в сравнение с тази на плацебо. Подобни резултати са наблюдавани при анализи с използване на консервативен праг 10 %. Вижте Таблица 4 за индивидуалните и сборните резултати от проучванията.

Таблица 4: Дял на FVC респондери на седмица 52 в проучванията INPULSIS-1, INPULSIS-2 и техните сборни данни - лекувана популация

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

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

²На базата на логистична регресия

Време до прогресия ($\geq 10\%$ абсолютно понижени на FVC % от прогнозната стойност или смърт)

И в двете изпитвания INPULSIS рискът от прогресиране е бил статистически значимо понижен при пациентите, лекувани с нинтеданиб, в сравнение с лекуваните с плацебо. При сборния анализ, HR е бил 0,60, което показва 40 % спад в риска от прогресия при пациентите, лекувани с нинтеданиб, в сравнение с тези на плацебо.

Таблица 5: Честота на пациенти с ≥ 10 % абсолютно понижение на FVC % от прогнозната стойност или смърт за период от 52 седмици и време до прогресия в изпитванията INPULSIS-1, INPULSIS-2 и техните сборни данни - лекувана популация

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

Промяна спрямо изходното ниво на общия скор по SGRQ на седмица 52

При сборния анализ на изпитванията INPULSIS, скоровете по SGRQ на изходно ниво са 39,51 в групата на нинтеданиб и 39,58 в групата на плацебо. Установената средна промяна спрямо изходното ниво в седмица 52 по отношение на общия скор по SGRQ е по-малка в групата на нинтеданиб (3,53) отколкото в групата на плацебо (4,96), като разликата между лекуваните групи е -1,43 (95 % ДИ: -3,09, 0,23; p=0,0923). Като цяло ефектът на нинтеданиб върху свързаното със здравето качество на живот според определяната обща оценка по SGRQ е малък, което е показателно за по-слабо влошаване в сравнение с плацебо.

Време до първа остра екзацербация на ИБФ

При сборния анализ от изпитванията INPULSIS, числено по-нисък риск от първа остра екзацербация е наблюдаван при пациентите на нинтеданиб в сравнение с тези на плацебо. Вижте Таблица 6 за индивидуалните и сборни резултати от проучването.

Таблица 6: Анализ на честотата на пациентите с остра екзацербация на ИБФ за период от 52 седмици и времето до първа екзацербация според съобщавани от изследователя събития в изпитванията INPULSIS-1, INPULSIS-2 и техните сборни данни - лекувана популация

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

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

Анализ на преживяемостта

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

Таблица 7: Смъртност по всякаква причина за период от 52 седмици в изпитванията INPULSIS-1, INPULSIS-2 и техните сборни данни - лекувана популация

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

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

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

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

INSTAGE е многоцентрово, многонационално, проспективно, рандомизирано, двойносляпо клинично изпитване с паралелни групи при пациенти с ИБФ с напреднало увреждане на белодробната функция (DLCO \leq 35% от прогнозната стойност) в продължение на 24 седмици. 136 пациенти са лекувани с Ofev като монотерапия. Резултатът за първичната крайна точка показва понижаване на общия скор от въпросника на болница Сейнт Джордж (Saint George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) с -0,77 единици на седмица 12, въз основа на коригираната средна промяна спрямо изходното ниво. Post-hoc сравнение показва, че понижението на FVC при тези пациенти е в съответствие с понижението на FVC при пациенти с по-малко напреднала форма на заболяването и лекувани с Ofev в изпитванията фаза III INPULSIS. Профилът на безопасност и поносимост на Ofev при пациенти с ИБФ с напреднало увреждане на белодробната функция е в съответствие с наблюдавания в изпитванията фаза III INPULSIS.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Годишно понижаване на FVC

Годишното понижаване на FVC (в ml) за период от 52 седмици е значително намалено със 107,0 ml при пациентите, получаващи Ofev в сравнение с пациентите, получаващи плацебо (Таблица 8), съответстващо на относителен терапевтичен ефект 57,0 %.

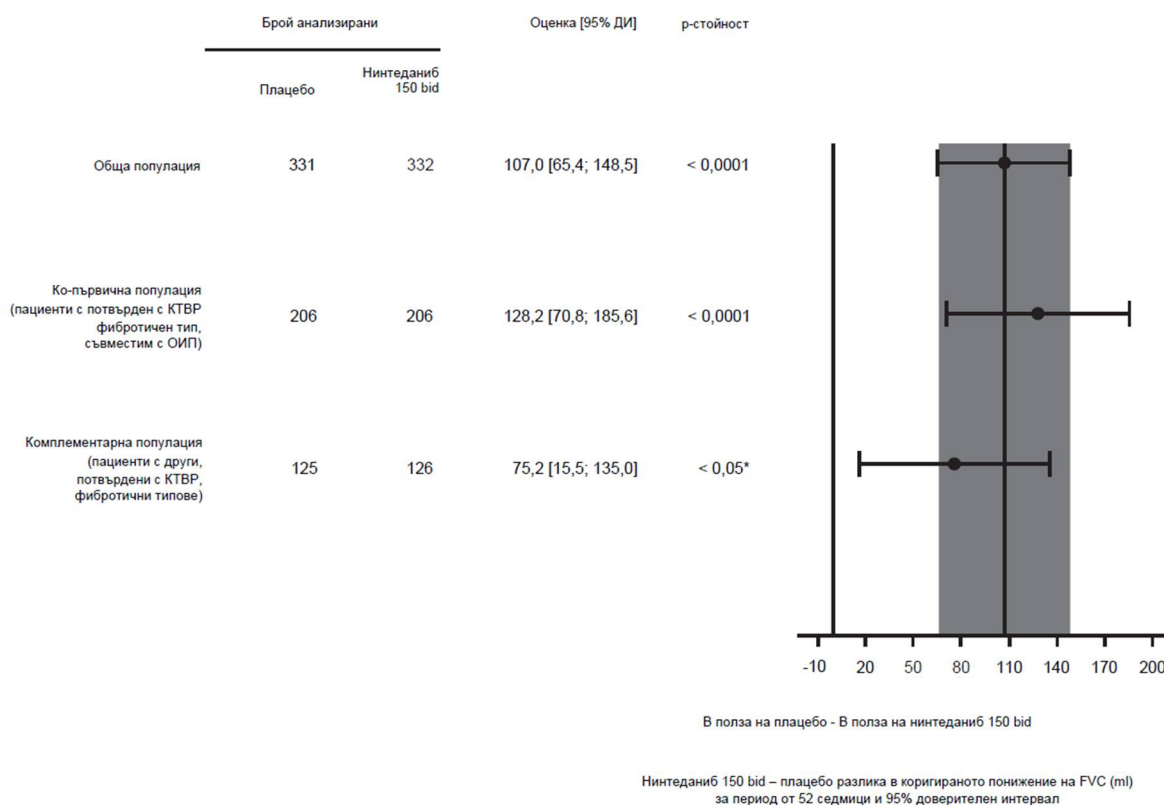
Таблица 8: Годишно понижение на FVC (ml) за период от 52 седмици

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

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

Подобни резултати са наблюдавани при ко-първичната популация пациенти с потвърден с КТВР фибротичен тип, съвместим с ОИП. Терапевтичният ефект е съвместим при комплементарната популация от пациенти с други, потвърдени с КТВР, фибротични типове (p-стойност на взаимодействие 0,2268) (Фигура 2).

Фигура 2 Forest-plot диаграма на годишното понижение на FVC (ml) за период от 52 седмици при пациентските популации



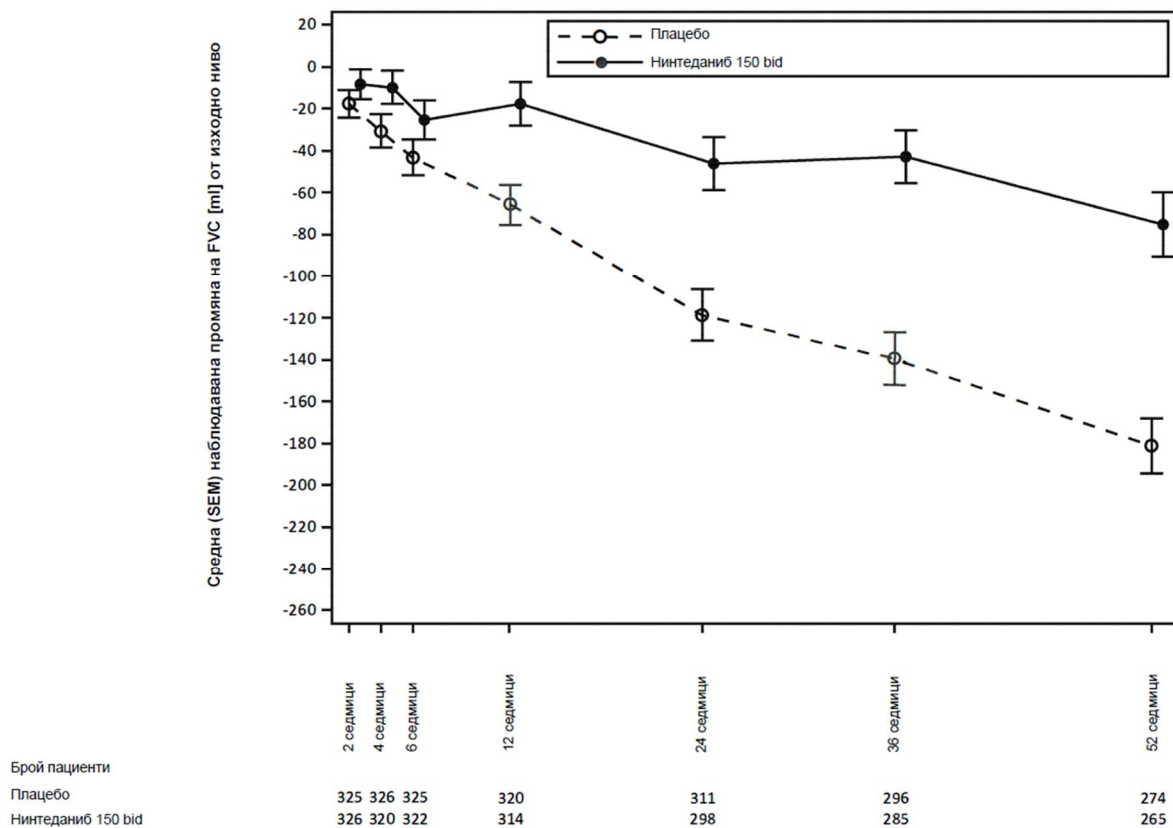
* номинална p-стойност (p = 0,014)

bid = два пъти дневно

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

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

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



bid = два пъти дневно

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

Анализ на FVC респондерите

Дялът на FVC респондерите, дефинирани като пациенти с относително понижаване на FVC % от прогнозната стойност не повече от 5 %, е значително по-голям в групата на Ofev в сравнение с плацебо. Подобни резултати са наблюдавани при анализи с използване на гранична стойност 10 % (Таблица 9).

Таблица 9: Дял на FVC респондери на седмица 52 в INBUILD

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

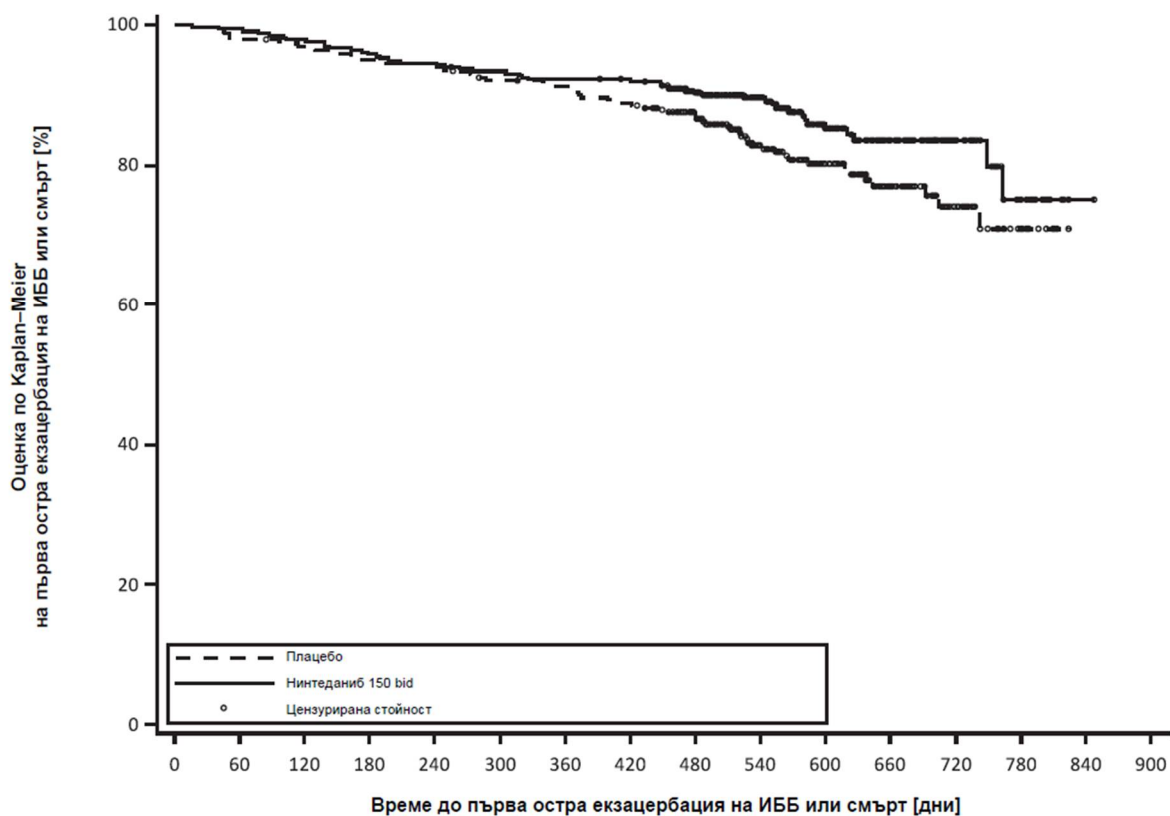
¹Пациентите респондери са тези без относително понижение на FVC % от прогнозната стойност повече от 5 % или повече от 10 %, в зависимост от граничната стойност, и с оценка на FVC на седмица 52 (пациенти с липсващи данни на седмица 52 са считани за нереспондери).

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

Време до първа остра екзацербация на ИББ или смърт

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

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



Брой пациенти с риск		0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900
Плацебо	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0	
Нинтеданиб 150 bid	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0	

bid = два пъти дневно

Анализ на преживяемостта

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

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

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

Качество на живот

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

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

0,0081). Коригираната средна абсолютна промяна от изходно ниво в скората от частта за симптоми на кашлица по L-PF на седмица 52 е била -1,84 в групата на Ofev в сравнение с 4,25 в групата на плацебо. Коригираната средна разлика между групите в полза на Ofev е -6,09 (95 % ДИ: -9,65; -2,53; номинална $p = 0,0008$).

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

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

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

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

Годишно понижаване на FVC

Годишното понижаване на FVC (в ml) за период от 52 седмици е значително намалено с 41,0 ml при пациентите, получаващи Ofev в сравнение с пациентите, получаващи плацебо (Таблица 10), съответстващо на терапевтичен ефект 43,8 %.

Таблица 10: Годишно понижениe на FVC (ml) за период от 52 седмици

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

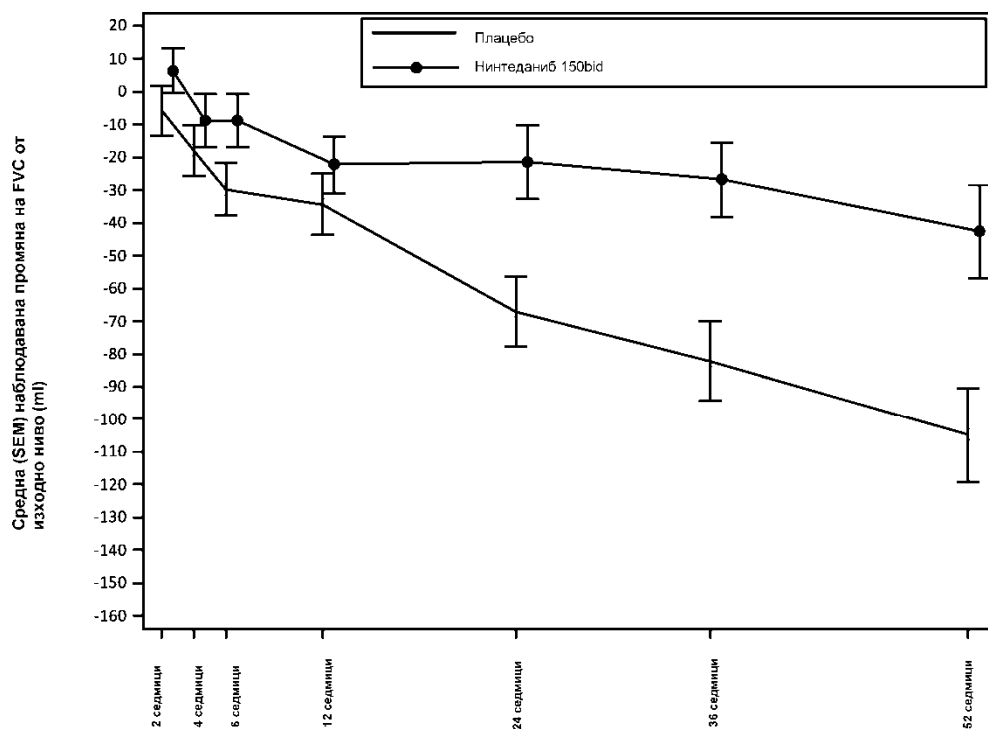
¹На базата на регресия с произволен коефициент с фиксирани категорийни ефекти от лечението, АТА статус, пол, фиксирани постоянни ефекти на времето, FVC [ml] на изходно ниво, възраст, ръст и с включени взаимодействия лечение-време и изходно ниво -време. Случаен ефект е включен за специфичните за пациента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

Ефектът на Ofev по отношение на годишното понижениe на FVC е подобен при предварително определените чувствителни анализи и не се открива хетерогенност в предварително определените подгрупи (например по възраст, пол и употреба на микофенолат).

Освен това, подобни ефекти са наблюдавани при други крайни точки по отношение на белодробната функция, например абсолютна промяна от изходно ниво във FVC в ml на седмица 52 (Фигура 5 и Таблица 11) и понижениe на FVC в % от прогнозната стойност за период от 52 седмици (Таблица 12), което предоставя допълнително доказателство за ефектите на Ofev върху забавянето на прогресията на ССк-свързана ИББ. Освен това, по-малък брой пациенти в групата на Ofev имат абсолютно понижениe на FVC > 5 % от предвидената стойност (20,6 % в групата на Ofev спрямо 28,5 % в групата на плацебо, съотношение на шансовете (OR)=0,65, p=0,0287). Относителното понижениe на FVC в ml > 10 % е сравнимо между двете групи (16,7 % в групата на Ofev спрямо 18,1 % в групата на плацебо, OR=0,91, p=0,6842). При тези анализи, липсващите стойности за FVC на седмица 52 са попълнени с най-лошата стойност на пациентите при лечението.

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

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



Брой пациенти	2 седмици	4 седмици	6 седмици	12 седмици	24 седмици	36 седмици	52 седмици
Плацебо	283	281	280	283	280	268	257
Нинтеданиб 150 bid	283	281	273	278	265	262	241

bid = два пъти дневно

Таблица 11: Абсолютна промяна от изходно ниво на FVC (ml) на седмица 52

	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно
Брой анализирани пациенти	288	288
Средна стойност (SD) на изходно ниво	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Средна ¹ (SE) промяна от изходно ниво на седмица 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Сравнение спрямо плацебо		
Средна стойност ¹		46,4
95 % ДИ		(8,1; 84,7)
p-стойност		< 0,05

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

Таблица 12: Годишно понижение на FVC (% от предвидената стойност) за период от 52 седмици

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

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

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

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

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

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

Анализ на преживяемостта

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

QT интервал

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

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Ofev във всички подгрупи на педиатричната популация при ИБФ (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

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

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

Разпределение

Нинтеданиб има най-малко двукомпартиментно разпределение. След интравенозна инфузия се наблюдава висок обем на разпределение (V_{ss} : 1 050 l, 45,0 % gCV).

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

Биотрансформация

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

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

Елиминиране

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

Линейност/нелинейност

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

Транспорт

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

Популационен фармакокинетичен анализ при специални популации

Фармакокинетичните (PK) свойства на нинтеданиб са сходни при здрави доброволци, пациенти с ИБФ, пациенти с други хронични фиброзиращи ИББ с прогресивен фенотип, пациенти със ССк-свързана ИББ и онкологични пациенти. На базата на резултатите от популационен PK (PopPK) анализ при пациенти с ИБФ и недробноклетъчен белодробен карцином (NSCLC) (N=1 191) и дескриптивни проучвания, експозицията на нинтеданиб не се повлиява от пола (коригиран за телесно тегло), леко и умерено бъбречно увреждане (оценено чрез креатининовия клирънс), консумацията на алкохол и P-гр генотипа. PopPK анализите показват умерени ефекти върху експозицията на нинтеданиб в зависимост от възрастта, телесното тегло и расата (вж. по-долу). На базата на наблюдаваната висока интериндивидуална вариабилност на експозицията се приема, че умерените ефекти не са клинично значими (вж. точка 4.4).

Възраст

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

Не са провеждани проучвания в педиатричната популация.

Телесно тегло

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

Раса

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

Чернодробно увреждане

В едно специално проучване фаза I с единична доза и сравнение със здрави участници, експозицията на нинтеданиб, въз основа на C_{max} и AUC, е била 2,2-пъти по-висока при доброволци с леко чернодробно увреждане (Child Pugh A; съответно 90 % ДИ 1,3 – 3,7 за C_{max} и 1,2 – 3,8 за AUC). При доброволци с умерено чернодробно увреждане (Child Pugh B), експозицията е била съответно 7,6 пъти по-висока, въз основа на C_{max} (90% ДИ 4,4 – 13,2) и 8,7 пъти по-висока (90 % CI 5,7 – 13,1), въз основа на AUC, в сравнение със здрави доброволци. Не са проучвани участници с тежко чернодробно увреждане (Child Pugh C).

Съпътстващо лечение с пирфенидон

В специално проведено фармакокинетично проучване е изследвано съпътстващо лечение с нинтеданиб и пирфенидон при пациенти с ИБФ. Група 1 е получила единична доза 150 mg нинтеданиб преди и след възходящо титриране до 801 mg пирфенидон три пъти дневно в стационарно състояние (N=20 лекувани пациенти). Група 2 е получила лечение в стационарно

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

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

Съпътстващо лечение с бозентан

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

Съпътстващо лечение с перорални хормонални контрацептиви

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

Връзка експозиция-отговор

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Обща токсикология

Проучванията за токсичност на единична доза при плъхове и мишки показват нисък потенциал за остра токсичност на нинтеданиб. При проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове, нежеланите лекарствени реакции (напр. задебеляване на епифизните плочки, лезии на резците) най-често са свързани с механизма на действие на нинтеданиб (т.е. инхибиране на VEGFR-2). Тези промени са познати от други VEGFR-2 инхибитори и може да се приеме, че са ефекти на класа.

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

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

Репродуктивна токсичност

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

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

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

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

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

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

Проучванията за генотоксичност не показват мутагенни свойства на нинтеданиб.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

средноверижни триглицериди
твърди мазнини
соев лецитин (E322)

Състав на капсулата

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

Печатно мастило

шеллак
железен оксид, черен (E172)
пропиленгликол (E1520)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се съхранява над 25 °С.

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Ofev 100 mg меки капсули

Ofev 100 mg меки капсули се предлагат в следните опаковки:

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

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

Ofev 150 mg меки капсули

Ofev 150 mg меки капсули се предлагат в следните опаковки:

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

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ofev 100 mg меки капсули

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg меки капсули

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

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

Дата на първо разрешаване: 15 януари 2015 г.

Дата на последно подновяване: 23 септември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

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

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

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

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

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

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

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

- **План за управление на риска (ПУР)**

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

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 100 mg меки капсули
нинтеданиб

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

Всяка капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (под формата на езилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 x 1 меки капсули
60 x 1 меки капсули

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

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ofev 100 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР –ДВУИЗМЕРЕН КОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР –ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

Външна кутия

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 150 mg меки капсули
нинтеданиб

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

Всяка капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (под формата на езилат).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа соев лецитин. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

30 x 1 меки капсули
60 x 1 меки капсули

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

Перорално приложение
Преди употреба прочетете листовката.

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Ofev 150 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДВУИЗМЕРЕН КОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР – ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 100 mg капсули
нинтеданиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Не отваряйте преди употреба.

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ

Блистер

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 150 mg капсули
нинтеданиб

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Boehringer Ingelheim (лого)

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Не отваряйте преди употреба.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Ofev 100 mg меки капсули нинтеданиб (nintedanib)

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Ofev и за какво се използва

Ofev съдържа активното вещество нинтеданиб, лекарство, принадлежащо към класа на така наречените тирозинкиназни инхибитори, и се използва за лечение на идиопатична белодробна фиброза (ИБФ), други хронични фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) с прогресивен фенотип и свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ) при възрастни.

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ)

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

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

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

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

Системната склероза (ССк), известна също като склеродермия, е рядко хронично автоимунно заболяване, което засяга съединителната тъкан в много части на тялото. ССк причинява фиброза (образуване на съединителна тъкан и уплътняване) на кожата и други вътрешни органи, като белите дробове. Когато белите дробове са засегнати от фиброза, това се нарича интерстициална белодробна болест (ИББ), а заболяването - ССк-свързана ИББ. Фиброзата в белите дробове намалява способността за пренасяне на кислород в кръвния поток и

дихателният капацитет се понижава. Ofev помага за намаляване на по-нататъшното образуване на съединителна тъкан и уплътняване на белите дробове.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ofev

Не приемайте Ofev

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

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

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

Незабавно информирайте Вашия лекар, докато приемате това лекарство,

- ако получите диария. Важно е лечението на диарията да започне рано (вижте точка 4);
- ако повръщате или имате гадене;
- ако имате необясними симптоми, като например пожълтяване на кожата или на бялата част на очите (жълтеница), тъмна или кафява (с цвят на чай) урина, болка в горната дясна част на корема, кръвене или по-лесно от нормалното образуване на синини, или усещане за умора. Това може да са симптоми на сериозни чернодробни проблеми;
- ако имате силна болка в областта на стомаха, повишена температура, втрисане, гадене, повръщане или втвърдяване или раздуване на корема, понеже това могат да бъдат симптоми на пробив на стената на червата (стомашно-чревна перфорация). Също така информирайте Вашия лекар, ако в миналото сте имали пептични язви или дивертикулна болест или провеждате съпътстващо лечение с противовъзпалителни лекарства (НСПВС) (използвани да помогнат за облекчаване на болката и намаляване на отока) или стероиди (които се използват при възпаление и алергии), тъй като това може да увеличи риска;
- ако имате комбинация от тежка болка или спазми в корема, ясна кръв в изпражненията или диария, тъй като те биха могли да бъдат симптоми на възпаление на червата от недостатъчно кръвоснабдяване;
- ако имате болка, оток, зачервяване, затопляне на крайник, понеже е възможно това да са симптоми на кръвен съсирек в някоя от вените (вид кръвоносен съд);
- ако имате тежест или болка в гърдите, обикновено в лявата страна на тялото, болка в шията, челюстта, рамото или ръката, ускорен пулс, задух, гадене, повръщане, тъй като

- това може да са симптоми на сърдечен инфаркт;
- ако имате голям кръвоизлив;
 - ако Ви се образуват синини, имате кръвене, повишена температура, умора и обърканост. Това може да е признак за увреждане на кръвоносните съдове, познато също като тромботична микроангиопатия (ТМА).

Деца и юноши

Ofev не трябва да се приема от деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Ofev

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

Ofev може да взаимодейства с някои други лекарства. Следните лекарства са пример за възможност за повишаване на нивата в кръвта на нинтеданиб и повишаване на риска от нежелани реакции (вижте точка 4):

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

Следните лекарства са пример за възможност за понижаване на нивата в кръвта на нинтеданиб и понижаване на ефективността на Ofev:

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

Бременност и кърмене

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

Бременност

Не приемайте това лекарство по време на бременност, понеже то може да причини вродени дефекти.

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

Контрацепция

- Жени, които могат да забременеят, трябва да използват високоефективен метод за контрол на раждаемостта, за да се предпазят от забременяване, когато започнат да приемат Ofev, докато приемат Ofev и най-малко 3 месеца след спиране на лечението.
- Трябва да обсъдите най-подходящите за Вас методи за контрацепция с Вашия лекар.
- Повръщане и/или диария или други стомашно-чревни състояния могат да повлияят абсорбцията на пероралните хормонални контрацептиви, като таблетки за контрол на раждаемостта, и да намалят тяхната ефективност. По тази причина, ако имате такива състояния, говорете с Вашия лекар, за да обсъдите алтернативен, по-подходящ метод за контрацепция.
- Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете или смятате, че може да сте бременна по време на лечението с Ofev.

Кърмене

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

Шофиране и работа с машини

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

Ofev съдържа соев лецитин

Ако сте алергични към соя или фъстъци, не приемайте това лекарство (вижте точка 2).

3. Как да приемате Ofev

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

Препоръчителната доза е една капсула от 100 mg два пъти дневно (общо 200 mg на ден). Приемайте капсулите два пъти дневно през интервал от приблизително 12 часа по едно и също време всеки ден, например една капсула сутрин и една капсула вечер. Това осигурява поддържане на постоянно количество нинтеданиб в кръвообращението. Погълщайте капсулите цели с вода и не ги дъвчете. Препоръчва се капсулите да се приемат с храна, т.е. по време на или непосредствено преди или след хранене. Не отваряйте и не смачквайте капсулата (вижте точка 5).

Не приемайте повече от препоръчителната доза от две капсули Ofev 100 mg дневно.

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

Ако сте приели повече от необходимата доза Ofev

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Ofev

Не вземайте две капсули наведнъж, ако сте забравили да вземете предишната си доза. Трябва да вземете следващата доза Ofev 100 mg според графика за следващия планов прием, както Ви е препоръчано от Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Ofev

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

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

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

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

Следните нежелани реакции са наблюдавани при лечение с това лекарство.

Уведомете Вашия лекар, ако получите някакви нежелани реакции.

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ)

Много често нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

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

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

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

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

- Панкреатит
- Възпаление на дебелото черво
- Сериозни проблеми с черния дроб
- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Жълтеница, това е жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Сърбеж
- Инфаркт на сърцето
- Косопад (алопеция)
- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)

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

- Бъбречна недостатъчност
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции).

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

Много често нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

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

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

- Загуба на тегло
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Кървене
- Сериозни проблеми с черния дроб
- Обрив
- Главоболие

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

- Панкреатит
- Възпаление на дебелото черво
- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Жълтеница, това е жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Сърбеж
- Инфаркт на сърцето
- Косопад (алопеция)
- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)

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

- Бъбречна недостатъчност
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции).

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

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

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

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

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

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

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

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

- Инфаркт на сърцето
- Панкреатит
- Жълтеница, това е жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции)
- Косопад (алопеция)
- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Ofev

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 25 °C.

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

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

При контакт със съдържимото на капсулата, измийте ръцете си веднага с обилно количество вода (вижте точка 3).

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

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ofev

- Активно вещество: нинтеданиб. Всяка капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (под формата на езилат)
- Други съставки:
Капсулно съдържимо: средноверижни триглицериди, твърди мазнини, соев лецитин (E322) (вижте точка 2)
- Състав на капсулата: желатин, глицерол (85 %), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172)
- Печатно мастило: шеллак, черен железен оксид (E172), пропиленгликол (E1520)

Как изглежда Ofev и какво съдържа опаковката

Ofev 100 mg меки капсули са непрозрачни, продълговати меки желатинови капсули с цвят на праскова, с отпечатани в черно от едната страна логото на фирма Boehringer Ingelheim и „100“.

Предлагат се два вида опаковки Ofev 100 mg капсули:

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производитель

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

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

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

Листовка: информация за пациента

Ofev 150 mg меки капсули нинтеданиб (nintedanib)

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Ofev и за какво се използва

Ofev съдържа активното вещество нинтеданиб, лекарство, принадлежащо към класа на така наречените тирозинкиназни инхибитори, и се използва за лечение на идиопатична белодробна фиброза (ИБФ), други хронични фиброзиращи интерстициални белодробни болести (ИББ) с прогресивен фенотип и свързана със системна склероза интерстициална белодробна болест (ССк-свързана ИББ) при възрастни.

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ)

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

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

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

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

Системната склероза (ССк), известна също като склеродермия, е рядко хронично автоимунно заболяване, което засяга съединителната тъкан в много части на тялото. ССк причинява фиброза (образуване на съединителна тъкан и уплътняване) на кожата и други вътрешни органи, като белите дробове. Когато белите дробове са засегнати от фиброза, това се нарича интерстициална белодробна болест (ИББ), а заболяването - ССк-свързана ИББ. Фиброзата в белите дробове намалява способността за пренасяне на кислород в кръвния поток и

дихателният капацитет се понижава. Ofev помага за намаляване на по-нататъшното образуване на съединителна тъкан и уплътняване на белите дробове.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Ofev

Не приемайте Ofev

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

Предупреждения и предпазни мерки

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

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

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

Незабавно информирайте Вашия лекар, докато приемате това лекарство,

- ако получите диария. Важно е лечението на диарията да започне рано (вижте точка 4).
- ако повръщате или имате гадене;
- ако имате необясними симптоми, като например пожълтяване на кожата или на бялата част на очите (жълтеница), тъмна или кафява (с цвят на чай) урина, болка в горната дясна част на корема, кръвене или по-лесно от нормалното образуване на синини, или усещане за умора. Това може да са симптоми на сериозни чернодробни проблеми;
- ако имате силна болка в областта на стомаха, повишена температура, втрисане, гадене, повръщане или втвърдяване или раздуване на корема, понеже това могат да бъдат симптоми на пробив на стената на червата (стомашно-чревна перфорация). Също така информирайте Вашия лекар, ако в миналото сте имали пептични язви или дивертикулна болест или провеждате съпътстващо лечение с противовъзпалителни лекарства (НСПВС) (използвани да помогнат за облекчаване на болката и намаляване на отока) или стероиди (които се използват при възпаление и алергии), тъй като това може да увеличи риска;
- ако имате комбинация от тежка болка или спазми в корема, ясна кръв в изпражненията или диария, тъй като те биха могли да бъдат симптоми на възпаление на червата от недостатъчно кръвоснабдяване;
- ако имате болка, оток, зачервяване, затопляне на крайник, понеже е възможно това да са симптоми на кръвен съсирек в някоя от вените (вид кръвоносен съд);
- ако имате тежест или болка в гърдите, обикновено в лявата страна на тялото, болка в шията, челюстта, рамото или ръката, ускорен пулс, задух, гадене, повръщане, тъй като

- това може да са симптоми на сърдечен инфаркт;
- ако имате голям кръвоизлив;
 - ако Ви се образуват синини, имате кръвене, повишена температура, умора и обърканост. Това може да е признак за увреждане на кръвоносните съдове, познато също като тромботична микроангиопатия (ТМА).

Деца и юноши

Ofev не трябва да се приема от деца и юноши на възраст под 18 години.

Други лекарства и Ofev

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

Ofev може да взаимодейства с някои други лекарства. Следните лекарства са пример за възможност за повишаване на нивата в кръвта на нинтеданиб и повишаване на риска от нежелани реакции (вижте точка 4):

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

Следните лекарства са пример за възможност за понижаване на нивата в кръвта на нинтеданиб и понижаване на ефективността на Ofev:

- антибиотик, използван за лечение на туберкулоза (рифампицин)
- лекарства за лечение на гърчове (карбамазепин, фенитоин)
- билка за лечение на депресия (жълт кантарион)

Бременност и кърмене

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

Бременност

Не приемайте това лекарство по време на бременност, понеже то може да причини вродени дефекти.

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

Контрацепция

- Жени, които могат да забременеят, трябва да използват високоефективен метод за контрол на раждаемостта, за да се предпазят от забременяване, когато започнат да приемат Ofev, докато приемат Ofev и най-малко 3 месеца след спиране на лечението.
- Трябва да обсъдите най-подходящите за Вас методи за контрацепция с Вашия лекар.
- Повръщане и/или диария или други стомашно-чревни състояния могат да повлияят абсорбцията на пероралните хормонални контрацептиви, като таблетки за контрол на раждаемостта, и да намалят тяхната ефективност. По тази причина, ако имате такива състояния, говорете с Вашия лекар, за да обсъдите алтернативен, по-подходящ метод за контрацепция.
- Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете или смятате, че може да сте бременна по време на лечението с Ofev.

Кърмене

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

Шофиране и работа с машини

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

Ofev съдържа соев лецитин

Ако сте алергични към соя или фъстъци, не приемайте това лекарство (вижте точка 2).

3. Как да приемате Ofev

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

Препоръчителната доза е една капсула от 150 mg два пъти дневно (общо 300 mg дневно). Приемайте капсулите два пъти дневно през интервал от приблизително 12 часа по едно и също време всеки ден, например една капсула сутрин и една капсула вечер. Това осигурява поддържане на постоянно количество нинтеданиб в кръвообращението. Поглъщайте капсулите цели с вода и не ги дъвчете. Препоръчва се капсулите да се приемат с храна, т.е. по време на или непосредствено преди или след хранене. Не отваряйте и не смачквайте капсулата (вижте точка 5).

Не приемайте повече от препоръчителната доза от две капсули Ofev 150 mg дневно.

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

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

Ако сте приели повече от необходимата доза Ofev

Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте пропуснали да приемете Ofev

Не вземайте две капсули наведнъж, ако сте забравили да вземете предишната си доза. Трябва да вземете следващата доза Ofev 150 mg според графика за следващия планов прием, както Ви е препоръчано от Вашия лекар или фармацевт.

Ако сте спрели приема на Ofev

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

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

4. Възможни нежелани реакции

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

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

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

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

Следните нежелани реакции са наблюдавани при лечение с това лекарство.

Уведомете Вашия лекар, ако получите някакви нежелани реакции.

Идиопатична белодробна фиброза (ИБФ)

Много често нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

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

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

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

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

- Панкреатит
- Възпаление на дебелото черво
- Сериозни проблеми с черния дроб
- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Жълтеница, това е жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Сърбеж
- Инфаркт на сърцето
- Косопад (алопеция)
- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)

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

- Бъбречна недостатъчност
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекции).

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

Много често нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

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

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

- Загуба на тегло
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Кървене
- Сериозни проблеми с черния дроб
- Обрив
- Главоболие

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

- Панкреатит
- Възпаление на дебелото черво
- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Жълтеница, това е жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Сърбеж
- Инфаркт на сърцето
- Косопад (алопеция)
- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)

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

- Бъбречна недостатъчност
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекации).

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

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

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

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

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

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

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

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

- Инфаркт на сърцето
- Панкреатит
- Жълтеница, това е жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Разширяване и отслабване на стена на кръвоносен съд или разкъсване на стена на кръвоносен съд (аневризми и артериални дисекации)
- Косопад (алопеция)
- Повишено количество протеин в урината Ви (протеинурия)

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Ofev

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Да не се съхранява над 25 °С.

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

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

При контакт със съдържимото на капсулата, измийте ръцете си веднага с обилно количество вода (вижте точка 3).

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

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Ofev

- Активно вещество: нинтеданиб. Всяка капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (под формата на езилат)
- Други съставки:
Капсулно съдържимо: средноверижни триглицериди, твърди мазнини, соев лецитин (E322) (вижте точка 2)
- Състав на капсулата: желатин, глицерол (85 %), титанов диоксид (E171), червен железен оксид (E172), жълт железен оксид (E172)
- Печатно мастило: шеллак, черен железен оксид (E172), пропиленгликол (E1520)

Как изглежда Ofev и какво съдържа опаковката

Ofev 150 mg меки капсули са непрозрачни продълговати меки желатинови капсули с кафяв цвят, с отпечатани в черно от едната страна логото на Boehringer Ingelheim и числото „150“.

Предлагат се два вида опаковки Ofev 150 mg капсули:

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

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производитель

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

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

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

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

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