

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ofev 100 mg меки капсули

Ofev 150 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

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

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка капсула съдържа 1,2 mg соев лецитин.

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

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

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Ofev трябва да бъде започнато от лекар с опит в диагностицирането и лечението на ИБФ.

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 към 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 пълна доза (150 mg два пъти дневно) или с намалена доза (100 mg два пъти дневно). Ако пациент не понася дозата от 100 mg два пъти дневно, лечението с Ofev трябва да се преустанови.

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 пълната 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

По-малко от 1 % от единична доза нинтеданиб се екскретира чрез бъбреците (вж. точка 5.2). 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

Нинтеданиб се елиминира основно чрез екскреция с жлъчката/фецеса (> 90 %). Експозицията е повишена при пациенти с чернодробно увреждане (Child Pugh A, Child Pugh B; вж. точка 5.2). 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 нежеланите 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 поглъщат цели с вода и да не се дъвчат или разтрошават.

4.3 Противопоказания

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 изпитванията INPULSIS (вж. точка 5.1) диария е най-честата стомашно-чревна нежелана

реакция, съобщена при 62,4 % спрямо 18,4 % от пациентите, лекувани съответно с Ofev и плацебо (вж. точка 4.8). При повечето пациенти нежеланата реакция е лека до умерена и се появява в първите 3 месеца от лечението. Диарията е довела до намаляване на дозата при 10,7 % от пациентите и до прекратяване на приложението на нинтеданиб при 4,4 % от пациентите в клинични изпитвания.

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 противодиарийни лекарствени продукти, като лоперамид, като може да се наложи прекратяване на лечението. Лечението с Ofev може да се поднови с намалена доза (100 mg два пъти дневно) или с пълната 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 нежеланото събитие е леко до умерено. Гаденето води до преустановяване на приема на нинтеданиб при 2,0 % от пациентите. Повръщането води до преустановяване на приема при 0,8 % от пациентите.

Ако симптомите персistirат независимо от подходящото поддържащо лечение (включително анти-еметична 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 пълната 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 събития 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, ALKP, гама-глутамилтрансфераза (GGT)) 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 пълната 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 пълната 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. В изпитванията INPULSIS с Ofev, дялът на пациентите със свързани с кръвене нежелани събития (AE) е малко по-висока в рамото на Ofev (10,3 %) отколкото в рамото на плацебо (7,8 %). Най-честото събитие, свързано с кръвене, е епистаксис, който не е бил сериозен. Сериозни събития, свързани с кръвене, се наблюдават с ниска и подобна честота в двете лекувани групи (плацебо: 1,4 %; Ofev: 1,3 %).

Пациентите с известен риск за кръвене, включително пациентите с наследствено предразположение към кръвене или пациентите, които получават пълна доза антикоагулантно лечение, не са включени в проучванията INPULSIS. 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 лекарства, които могат да причинят кръвене). Така че тези пациенти трябва да бъдат лекувани с Ofev само ако очакваната полза превишава потенциалния риск. Събитията на кръвене от постмаркетинговия период включват, но не се ограничават до стомашно-чревната, респираторната и централната нервна система, като най-чести са стомашно-чревните събития.

Артериални тромбоемболични събития

Пациентите с анамнеза за скорошен инфаркт на миокарда или инсулт са били изключени от изпитванията INPULSIS. Артериални тромбоемболични събития са съобщавани нечесто: при 0,7 % от пациентите на плацебо и 2,5 % при пациентите от групата, лекувана с нинтеданиб. Докато нежеланите събития, отразяващи исхемична болест на сърцето, се проявяват балансирано между групите на нинтеданиб и плацебо, по-висок процент от пациентите получават инфаркт на миокарда в групата на нинтеданиб (1,6 %) в сравнение с групата на плацебо (0,5 %). 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.

Венозна тромбоемболия

В изпитванията INPULSIS 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

В изпитванията INPULSIS честотата на пациентите с перфорация е много ниска и при двете групи на лечение: 0% за плацебо, 0,3% за Ofev (включващо двама пациенти). Поради механизма на действие на нинтеданиб пациентите може да са с повишен риск от стомашно-чревна перфорация. В постмаркетинговия период се съобщава за случаи на стомашно-чревни перфорации, 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.

Хипертония

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

Усложнения при заздравяване на рани

Не се наблюдава повишена честота на нарушено заздравяване на рани в изпитванията INPULSIS. На база на механизма на действие 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). Допълнителни данни от изпитването фаза IV INJOURNEY с Ofev 150 mg два пъти дневно и добавен пирфенидон в продължение на 12 седмици са описани в точка 5.1. С оглед на ограничения брой пациенти, при това изпитване са установени само най-честите нежелани събития и е демонстрирано увеличение на стомашно-чревните нежелани събития, както и тенденция за увеличаване на чернодробните нежелани събития. Като се има предвид сходството в профилите на безопасност на двата лекарствени продукта, могат да се очакват адитивни нежелани събития, 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 с 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 намалела 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. Овладеяването на нежеланите реакции може да изисква прекъсване, понижаване на дозата или преустановяване на лечението с Ofev (вж. точка 4.2).

Мощните индуктори на Р-гр (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 Р-гр.

Цитохром (СУР)-изоензими

Само малка част от биотрансформацията на нинтеданиб се осъществява чрез СУР метаболитни пътища. Нинтеданиб и неговите метаболити, свободната киселинна група ВІВF 1202 и нейният глюкуронид ВІВF 1202 глюкуронид, не са инхибирали или индуцирали СУР 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 СУР метаболизъм е ниска.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Не е проучена вероятността за взаимодействия на нинтеданиб с хормонални контрацептиви.

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. Те трябва да бъдат посъветвани да използват адекватна контрацепция по време на и поне 3 месеца след последната доза Ofev. Понеже ефектът на нинтеданиб върху метаболизма и ефикасността на хормоналните контрацептиви не е проучван, трябва да се използват бариерни методи като втора форма на контрацепция с цел избягване на бременност.

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.

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, тя трябва да бъде информирана за потенциалния риск за плода. Трябва да се обмисли преустановяване на лечението с Ofev.

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). Проучвания върху 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

Нинтеданиб е проучван в клинични изпитвания при 1 529 пациенти с ИБФ. Данните за безопасност по-долу са от двете рандомизирани, двойно слепи, плацебо-контролирани проучвания фаза III при 1 061 пациенти за сравняване на лечението с нинтеданиб 150 mg два пъти дневно с плацебо в продължение на 52 седмици (INPULSIS-1 и INPULSIS-2) и въз основа на данните, наблюдавани през постмаркетинговия период.

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, моля, вижте също точка 4.4.

Табличен списък на нежелани лекарствени реакции

Таблицата по-долу дава обобщение на нежеланите реакции по системо-органен клас (SOC) и категория по честота по MedDRA.

Таблица 1 обобщава честотите на нежеланите лекарствени реакции (ADR), които са съобщавани при групата на нинтеданиб (638 пациенти), сборна от двете плацебо-контролирани клинични изпитвания от Фаза III с продължителност 52 седмици или от постмаркетинговия период.

Категориите по честота са дефинирани съгласно 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).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1: Обобщение на НЛР според категорията по честота

Честота Системо-органен клас	Много чести ($\geq 1/10$)	Чести ($\geq 1/100 < 1/10$)	Нечести ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$)	С неизвестна честота
Нарушения на кръвта и лимфната система			Тромбоцитопения	
Нарушения на метаболизма и храненето		Понижаване на теглото, Намален апетит	Дехидратация	
Сърдечни нарушения			Инфаркт на миокарда	
Съдови нарушения		Кървене (вж. точка 4.4)	Хипертония	
Стомашно-чревни нарушения	Диария, Гадене, Абдоминална болка	Повръщане	Панкреатит	
Хепатобилиарни нарушения	Повишени чернодробни ензими	Повишена аминотрансфераза (ALT), Повишена аспартат аминотрансфераза (AST), Повишена гама глутамил трансфераза (GGT)	Лекарствено-индуцирано чернодробно увреждане, Хипербилирубинемия, Повишена алкална фосфатаза (ALKP) в кръвта	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Обрив	Пруритус	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища				Бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4)

Описание на избрани нежелани реакции

Диария

За диария се съобщава при 62,4 % от пациентите, лекувани с нинтеданиб. При това събитие се съобщава за тежко протичане при 3,3 % от лекуваните с нинтеданиб пациенти. Повече от две трети от пациентите, които получават диария, съобщават за първа поява през първите три месеца на лечението. Диарията води до окончателно преустановяване на лечението при 4,4 % от пациентите; иначе събитията се овладяват с противодиарийно лечение, намаляване на дозата или прекъсване на лечението (вж. точка 4.4).

Повишени чернодробни ензими

За повишение на чернодробните ензими (вж. точка 4.4) се съобщава при 13,6 % от лекуваните с нинтеданиб пациенти. 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.

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 с Ofev. Двама пациенти от онкологичната програма са имали предозиране до максимум 600 mg два пъти дневно и 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: Антинеоплазматични агенти, протеинкиназни инхибитори, АТС код: L01XE31.

Механизъм на действие

Нинтеданиб е нискомолекулен тирозин киназен 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. Нинтеданиб се свързва конкурентно към свързващия аденозин трифосфат (АТФ) джоб на тези рецептори и блокира вътреклетъчното предаване на сигнали. Освен това нинтеданиб потиска следните кинази – Flt-3 (Fms-подобна тирозин-протеин киназа), Lck (лимфоцит-специфична тирозин-протеин киназа), Lyn (lyn тирозин-протеин киназа) и Src (src протоонкоген тирозин-протеин киназа).

Фармакодинамични ефекти

Нинтеданиб потиска активирането на сигнализиращите каскади на FGFR и PDGFR, които имат критично участие в пролиферацията, миграцията и диференциацията на белодробните фибробласти/миофибробласти, характерните клетки в патологията на идиопатичната белодробна фиброза. Потенциалното влияние на инхибирането на VEGFR от нинтеданиб и антиангиогенното действие на нинтеданиб върху патологията на ИБФ за момента не е напълно проучено. В предклинични модели на заболяването белодробна фиброза нинтеданиб проявява мощно антифибротично и противовъзпалително действие. Нинтеданиб потиска пролиферацията, миграцията и трансформацията на човешки белодробни фибробласти в миофибробласти при пациенти с ИБФ.

Клинична ефикасност и безопасност

Клиничната ефикасност на нинтеданиб е проучена при пациенти с ИБФ в две рандомизирани, двойно-слепи, 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 прогностичното или капацитет за дифузия на въглероден монооксид (DLCO, коригирано за хемоглобин) на изходно ниво < 30 % от прогностичното, 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 цел 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 намалена при пациенти, които получават нинтеданиб в сравнение с пациентите на плацебо. Терапевтичният ефект е еднакъв в двете изпитвания. Вижте Таблица 2 за индивидуалните и сборните резултати от проучването.

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

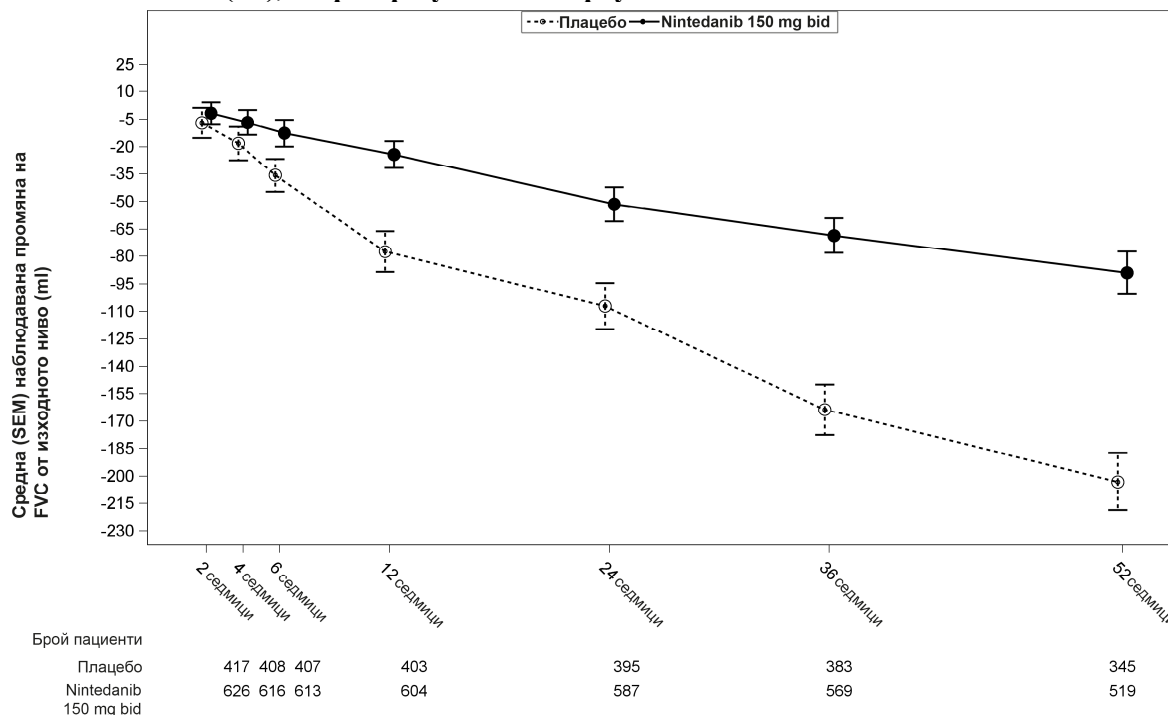
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 и INPULSIS-2 Сборно	
	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно	Плацебо	Ofev 150 mg два пъти дневно
Брой анализирани пациенти	204	309	219	329	423	638
Честота ¹ (SE) на понижаване за 52 седмици	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-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						

Стабилността на ефекта на нинтеданиб по отношение на намаляване на годишното понижаване на FVC е потвърдена във всички предварително определени сензитивни анализи. При пациенти с липсващи данни, при основния анализ се приема, че понижението на FVC след последната наблюдавана стойност би било подобно на понижението при другите пациенти в същата група на лечение. При сензитивен анализ, при който се приема, че при пациентите с липсващи данни за седмица 52 понижението 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.

В допълнение, подобни ефекти се наблюдават и по отношение на другите крайни точки за белодробната функция, напр. промяна спрямо изходното ниво на FVC на седмица 52 и анализите на FVC респондерите, което дава допълнително доказателство за ефектите на нинтеданиб върху забавянето на развитието на болестта. 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 проучвания INPULSIS-1 и INPULSIS-2



bid = два пъти дневно

Анализ на FVC респондерите

И в двете изпитвания INPULSIS дялт на FVC респондерите, дефиниран като пациенти с абсолютно понижение на FVC % от прогнозната стойност не повече от 5 % (гранична стойност, показателна за повишаване на риска от смъртност при ИБФ), е значително по-голяма в групата на нинтеданиб в сравнение с тази на плацебо. Подобни резултати са наблюдавани при анализи с използване на консервативна гранична стойност от 10 %. Вижте Таблица 3 за индивидуалните и сборните резултати от проучванията.

Таблица 3: 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)
p-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						
Съотношен ие на шансовете		1,91		1,29		1,58
95 % ДИ		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p-стойност ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Пациентите респондери са тези с абсолютно понижение 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 (≥ 10% абсолютно понижение 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 4: 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

Определянето на свързаното със здравето качество на живот (HRQoL) чрез общия скор по SGRQ е било анализирано в седмица 52. В INPULSIS-2 пациентите, които получават плацебо, са били с по-голямо повишение спрямо изходното ниво в общия скор по SGRQ в сравнение с пациентите, получаващи нинтеданиб 150 mg два пъти дневно. Влошаването на HRQoL е по-слабо в групата на нинтеданиб; разликата между лекуваните групи е статистически значима (-2,69; 95 % ДИ: -4,95, -0,43; p=0,0197).

В INPULSIS-1 повишението спрямо изходното ниво на общия скор по SGRQ на седмица 52 е било сравнимо между нинтеданиб и плацебо (разлика между лекуваните групи: -0,05; 95 % ДИ: -2,50, 2,40; p=0,9657). При сборния анализ на изпитванията INPULSIS, 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 екзацербация на ИБФ

В изпитването INPULSIS-2 рискът от първа екзацербация на ИБФ за период от 52 седмици е значително намален при пациентите, които получават нинтеданиб в сравнение с плацебо, а в проучването INPULSIS-1 не се наблюдава разлика между двете лекувани групи. При сборния анализ от изпитванията INPULSIS, по-нисък в цифрово отношение риск от първа екзацербация е наблюдаван при пациентите на нинтеданиб в сравнение с тези на плацебо. Вижте Таблица 5 за индивидуалните и сборни резултати от проучването.

Таблица 5: Честота на пациенти с екзацербация на ИБФ за период от 52 седмици и време до първия анализ на екзацербация според съобщавани от изследователите 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.						

Всички нежелани събития с екзацербация на ИБФ, съобщавани от изследователя, се преценяват от заслепен комитет за преценка. Направен е предварително определен сензитивен анализ на сборните данни за време до първото преценено като „потвърдено“ или „подозирано“ събитие с екзацербация на ИБФ. Броят 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). Това показва, че рискът от първо преценена екзацербация на ИБФ е статистически значимо по-нисък в групата на нинтеданиб отколкото в групата на плацебо във всяка времева точка.

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 6: 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 риска 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.						

Подкрепящо доказателство от резултатите от изпитване фаза II (1199.30) на Ofev 150 mg два пъти дневно

Допълнително доказателство за ефикасност е предоставено от рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано изпитване фаза II за определяне на дозата, включващо група на нинтеданиб с доза 150 mg два пъти дневно.

Първичната крайна точка, понижаване на FVC за период от 52 седмици, е по-ниска в рамото на нинтеданиб (-0,060 l/година, N=84) отколкото в рамото на плацебо (-0,190 l/година, N=83). Изчислената разлика между групите на лечение е 0,131 l/година (95 % ДИ 0,027, 0,235). Разликата между групите на лечение достига номинална статистическа значимост (p=0,0136).

Изчислената средна промяна спрямо изходното ниво в общия скор по SGRQ за период от 52 седмици е 5,46 за плацебо, което показва влошаване на свързаното със здравето качество на живот и -0,66 за нинтеданиб, което показва стабилност по отношение на свързаното със здравето качество на живот. Изчислената средна разлика за нинтеданиб в сравнение с плацебо е -6,12 (95 % ДИ: -10,57, -1,67; p=0,0071).

Броят на пациентите с екзацербация на ИБФ за период от 52 седмици е по-малък в групата на нинтеданиб (2,3 %, N=86) в сравнение с плацебо (13,8 %, N=87). Изчисленият коефициент на риска за нинтеданиб спрямо плацебо е 0,16 (95 % ДИ 0,04, 0,71; p=0,0054).

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 20 (37,7%) спрямо 16 (31,4%), при 22 (41,5%) спрямо 6 (11,8%), и при 15 (28,3%) спрямо 6 (11,8%) 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).

QT интервал

При специално проучване при пациенти с бъбречноклетъчен рак 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 употребата 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 интервал 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 следва поне двуфазно 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 от 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 е открит 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/не-линейност

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-gp. За информация относно потенциала за взаимодействие на нинтеданиб с този транспортер, вижте точка 4.5. Установено е, че нинтеданиб не е субстрат или инхибитор на OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 или MRP-2 *in vitro*. Нинтеданиб не е субстрат и на BCRP. Наблюдаван е само слаб инхибиторен потенциал спрямо OCT-1, BCRP и P-gp *in vitro*, за който се приема, че има 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 и онкологични пациенти. На базата на резултатите от популационната PK (PopPK) анализ при пациенти с ИБФ и недребноклетъчен 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-gp 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 с медиана на възрастта 62 години. 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} перцентил) и намалява с 19 % при пациент с тегло 100 килограма (95^{ти} перцентил), в сравнение с пациент с медиана на тегло 71,5 години.

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 европейската раса (коригирани за телесно тегло). Данните за чернокожи индивиди са много ограничени, но са в същия диапазон като за пациенти от европейската 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 от 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).

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, типични за класа лекарства.

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 ембрио-фетален 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 ембрио-фетален леталитет и тератогенни ефекти при експозиция приблизително 3 пъти по-висока от МПДХ, но съмнителни ефекти върху ембрио-феталното 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 на 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 °C.

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 150 mg меки капсули се предлагат в следните опаковки:

- 30 x 1 меки капсули в перфорирани еднодозови блистери от алуминий/алуминий
- 60 x 1 меки капсули в перфорирани еднодозови блистери от алуминий/алуминий

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

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

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

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, ОТГОВОРЕН 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**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

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**

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност 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)**

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 при всички следващи съгласувани 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
D-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: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

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
D-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: {номер} [код на продукта]

SN: {номер} [сериен номер]

NN: {номер} [национален номер за реимбурсиране или друг национален номер, с който се идентифицира лекарственият продукт]

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)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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 лекарствени 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 и се използва за лечение на идиопатична белодробна фиброза (ИБФ).

ИБФ е заболяване, при което тъканите на белите дробове с времето задебеляват, уплътняват 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 образуването на съединителна тъкан и уплътняването на белите дробове.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Ofev

Не приемайте Ofev:

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

Предупреждения и предпазни мерки

Уведомете Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Ofev,

- ако имате или сте имали чернодробни проблеми,
- ако имате или сте имали проблеми с бъбреците,
- 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;

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 за възпаление и алергии), тъй като това може да увеличи риска;
- 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;

Деца и юноши

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

Други лекарства и Ofev

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете 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.

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

Жени, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна комбинация от методи за предпазване от забременяване, включително бариерни методи като втора форма на контрацепция, 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. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете по време на лечението с Ofev.

Не кърмете по време на лечение с Ofev, понеже не може да се изключи риск за увреждане на кърмачето.

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 през интервал от 12 часа приблизително 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 или разтрошавайте. Препоръчва се капсулите да се приемат с храна, т.е. по време на или непосредствено преди или след хранене.

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, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

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

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

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

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

Следните нежелани реакции са наблюдавани при лечение с това лекарство:

Много чести 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

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

- Панкреатит
- Сериозни проблеми с черния дроб
- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Жълтеница, което означава жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Сърбеж
- Инфаркт на сърцето

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

- Бъбречна недостатъчност

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.

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

- Активното вещество е нинтеданиб. Всяка капсула съдържа 100 mg нинтеданиб (под формата на езилат)
- Другите съставки са:
Капсулно съдържимо: Средноверижни триглицериди, твърди мазнини, соев лецитин (E322)
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 лого фирма Boehringer Ingelheim и „100“.

Предлагат се два вида опаковки с Ofev 100 mg капсули:

- 30 x 1 меки капсули в перфорирани еднодозови блистери от алуминий/алуминий
- 60 x 1 меки капсули в перфорирани еднодозови блистери от алуминий/алуминий

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

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 Ellas A.E.
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 37 473922

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 80 105-0

Polska

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

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, 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

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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 лекарствени 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 и се използва за лечение на идиопатична белодробна фиброза (ИБФ).

ИБФ е заболяване, при което тъканите на белите дробове с времето задебеляват, уплътняват 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 образуването на съединителна тъкан и уплътняването на белите дробове.

2. Какво трябва да знаете преди да приемете Ofev

Не приемайте Ofev:

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

Предупреждения и предпазни мерки

Уведомете Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Ofev,

- ако имате или сте имали чернодробни проблеми,
- ако имате или сте имали проблеми с бъбреците,
- 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;

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 за възпаление и алергии), тъй като това може да увеличи риска;
- 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;

Деца и юноши

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

Други лекарства и Ofev

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете 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.

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

Жени, които могат да забременеят, трябва да използват ефективна комбинация от методи за предпазване от забременяване, включително бариерни методи като втора форма на контрацепция, 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. Незабавно уведомете Вашия лекар, ако забременеете по време на лечението с Ofev.

Не кърмете по време на лечение с Ofev, понеже не може да се изключи риск за увреждане на кърмачето.

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 през интервал от 12 часа приблизително 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 или разтрошавайте. Препоръчва се капсулите да се приемат с храна, т.е. по време на или непосредствено преди или след хранене.

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 препоръчваната 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, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

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

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

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

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

Следните нежелани реакции са наблюдавани при лечение с това лекарство:

Много чести 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

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

- Панкреатит
- Сериозни проблеми с черния дроб
- Нисък брой на тромбоцитите (тромбоцитопения)
- Високо кръвно налягане (хипертония)
- Жълтеница, което означава жълто оцветяване на кожата и бялото на очите поради високи нива на билирубин
- Сърбеж
- Инфаркт на сърцето

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

- Бъбречна недостатъчност

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.

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

- Активното вещество е нинтеданиб. Всяка капсула съдържа 150 mg нинтеданиб (под формата на езилат)
- Другите съставки са:
Капсулно съдържимо: Средноверижни триглицериди, твърди мазнини, соев лецитин (E322)
- 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 лого Boehringer Ingelheim и числото „150“.

Предлагат се два вида опаковки с Ofev 150 mg капсули:

- 30 x 1 меки капсули в перфорирани еднодозови блистери от алуминий/алуминий
- 60 x 1 меки капсули в перфорирани еднодозови блистери от алуминий/алуминий

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производитель

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

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 Ellas A.E.
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 37 473922

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 80 105-0

Polska

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

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, 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

Italia

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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>.