

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ofev 100 mg měkké tobolky

Ofev 150 mg měkké tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tobolka obsahuje nintedanibum 100 mg (ve formě nintedanibi esilas)

Jedna tobolka obsahuje nintedanibum 150 mg (ve formě nintedanibi esilas)

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tobolka obsahuje 1,2 mg sójového lecithinu.

Jedna tobolka obsahuje 1,8 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka (tobolka).

Ofev 100 mg měkké tobolky jsou neprůhledné, oválné, měkké želatinové tobolky broskvové barvy s černým potiskem na jedné straně - symbolem společnosti Boehringer Ingelheim a „100“.

Ofev 150 mg měkké tobolky jsou neprůhledné, oválné, měkké želatinové tobolky hnědé barvy s černým potiskem na jedné straně - symbolem společnosti Boehringer Ingelheim a „150“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Ofev je indikován k léčbě dospělých s idiopatickou plicní fibrózou (IPF).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Ofev mohou zahájit pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s diagnózou a léčbou IPF.

#### Dávkování

Doporučená dávka je 150 mg nintedanibu dvakrát denně podaných s odstupem přibližně 12 hodin.

Dávku 100 mg dvakrát denně je doporučeno používat pouze u pacientů, kteří netolerují dávku 150 mg dvakrát denně.

Jestliže dojde k vynechání dávky, je třeba podávání obnovit podáním doporučené dávky v následující plánovaný termín. Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient nesmí užít dodatečnou dávku.

Doporučená maximální denní dávka 300 mg nesmí být překročena.

#### *Úpravy dávky*

Kromě případné symptomatické léčby by zvládnutí nežádoucích účinků přípravku Ofev (viz body 4.4 a 4.8) mohlo zahrnovat snížení dávky a dočasné přerušení do doby, než je příslušný nežádoucí účinek zvládnut do té míry, že lze pokračovat v léčbě. V léčbě přípravkem Ofev lze pokračovat

podáváním plné dávky (150 mg dvakrát denně) nebo snížené dávky (100 mg dvakrát denně). Pokud pacient netoleruje dávku 100 mg dvakrát denně, léčbu přípravkem Ofev je třeba ukončit.

V případě přerušení z důvodu zvýšených hladin aspartátaminotransferázy (AST) nebo alaninaminotransferázy (ALT) > 3x horní limit normy (upper limit of normal, ULN) lze při návratu hladin transamináz na výchozí hodnotu obnovit léčbu přípravkem Ofev podáním snížené dávky (100 mg dvakrát denně) a dávku následně zvýšit na plnou výši (150 mg dvakrát denně) (viz body 4.4 a 4.8).

#### Zvláštní populace

##### *Starší pacienti (≥ 65 let)*

U starších pacientů nebyly zjištěny rozdíly v bezpečnosti a účinnosti. Dávku není třeba *a priori* upravovat na základě věku. U pacientů ve věku ≥ 75 let existuje větší pravděpodobnost, že ke zvládnutí nežádoucích účinků bude třeba dávku snížit (viz bod 5.2).

##### *Porucha funkce ledvin*

Ledvinami je vyloučeno méně než 1 % jednorázové dávky nintedanibu (viz bod 5.2). U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat úvodní dávku. Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika nintedanibu nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min).

##### *Porucha funkce jater*

Nintedanib je vylučován převážně žlučí a stolicí (> 90 %). U pacientů s poruchou funkce jater se expozice zvýšila (Child Pugh A, Child Pugh B; viz bod 5.2). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) je doporučená dávka přípravku Ofev 100 mg dvakrát denně v rozmezí přibližně 12 hodin. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby jako nástroj ke zvládnutí nežádoucích účinků. Bezpečnost a účinnost nintedanibu nebyla studována u pacientů s poruchou funkce jater klasifikovanou jako Child Pugh B a C. Léčba pacientů se středně těžkou (Child Pugh B) nebo těžkou (Child Pugh C) poruchou funkce jater přípravkem Ofev se nedoporučuje (viz bod 5.2).

##### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Ofev u dětí ve věku 0-18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou k dispozici žádné údaje.

#### Způsob podání

Přípravek Ofev je určen k perorálnímu podání. Tobolky je třeba užívat s jídlem, spolknout celé s vodou a nežvýkat ani nedrtit.

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na nintedanib, arašídý nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

#### Gastrointestinální poruchy

##### *Průjem*

Průjem byl ve studiích INPULSIS (viz bod 5.1) nejčastějším gastrointestinálním nežádoucím účinkem a byl hlášen u 62,4 % pacientů léčených přípravkem Ofev oproti 18,4 % pacientů, jimž bylo podáváno placebo (viz bod 4.8). U většiny pacientů se jednalo o nežádoucí účinek mírné až střední intenzity a objevoval se během prvních 3 měsíců léčby. Průjem vedl v klinických hodnoceních ke snížení dávky u 10,7 % pacientů a k ukončení podávání nintedanibu u 4,4 % pacientů.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné případy průjmu vedoucí k dehydrataci a poruchám rovnováhy elektrolytů. Pacienty je třeba při prvních příznacích léčit adekvátní hydratací a léčivými přípravky proti průjmu, např. loperamidem, přičemž může být nutné přerušit léčbu. V léčbě

přípravkem Ofev lze pokračovat podáváním snížené dávky (100 mg dvakrát denně) nebo plné dávky (150 mg dvakrát denně). Pokud těžký průjem přetrvává navzdory symptomatické léčbě, je třeba léčbu přípravkem Ofev ukončit.

#### *Nauzea a zvracení*

Nauzea a zvracení byly často hlášenými gastrointestinálními nežádoucími účinky (viz bod 4.8). U většiny pacientů byly nauzea a zvracení mírné až střední intenzity. Nauzea vedla k ukončení podávání nintedanibu u 2,0 % pacientů. Zvracení vedlo k ukončení podávání u 0,8 % pacientů.

Pokud potíže přetrvávají i přes odpovídající podpůrnou péči (včetně antiemetické léčby), může být nutné snížit dávku nebo léčbu přerušit. V léčbě lze pokračovat podáváním snížené dávky (100 mg dvakrát denně) nebo plné dávky (150 mg dvakrát denně). Pokud závažné příznaky přetrvávají, je třeba léčbu přípravkem Ofev ukončit.

#### Funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Ofev nebyla studována u pacientů se středně těžkou (Child Pugh B) nebo těžkou (Child Pugh C) poruchou funkce jater. Léčba přípravkem Ofev se proto u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2). Vzhledem ke zvýšené expozici se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater může zvýšit riziko nežádoucích účinků (Child Pugh A). U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) se doporučuje léčba sníženou dávkou přípravku Ofev (viz body 4.2 a 5.2).

Při léčbě nintedanibem byly pozorovány případy lékem indukovaného poškození jater včetně závažného poškození jater s fatálními následky. K většině jaterních příhod došlo během prvních tří měsíců léčby. Hladiny jaterních transamináz a bilirubinu je tedy třeba vyšetřit před zahájením léčby a během prvního měsíce léčby přípravkem Ofev. Pacienti mají být monitorováni v pravidelných intervalech během následujících dvou měsíců léčby a pravidelně poté (např. při každé kontrole pacienta) nebo dle klinické indikace.

Zvýšení hladin jaterních enzymů (ALT, AST, ALKP, gama-glutamyltransferáza (GGT)) a bilirubinu bylo ve většině případů po snížení dávky nebo přerušení podávání přípravku reverzibilní. Jsou-li zjištěny zvýšené hladiny transamináz (AST nebo ALT)  $> 3 \times$  ULN, doporučuje se snížit dávku nebo přerušit léčbu přípravkem Ofev a pacienta je třeba pečlivě sledovat. Při návratu hladin transamináz na výchozí hodnotu lze v léčbě přípravkem Ofev pokračovat podáváním plné dávky (150 mg dvakrát denně) nebo léčbu obnovit podáváním snížené dávky (100 mg dvakrát denně), kterou lze následně zvýšit na plnou výši (viz bod 4.2). Pokud se kterékoli zvýšení hodnot jaterních testů pojí s klinickými příznaky poškození jater, např. žloutenkou, je léčbu přípravkem Ofev třeba trvale ukončit. Je třeba vyšetřit jiné možné příčiny zvýšení hladin jaterních enzymů.

Pacienti s nízkou tělesnou hmotností ( $< 65$  kg), asijská populace a ženy jsou vystaveni vyššímu riziku zvýšení hladin jaterních enzymů. Expozice nintedanibu se zvyšovala lineárně s věkem pacientů, což může také vést ke zvýšenému riziku rozvoje vyšších hladin jaterních enzymů (viz bod 5.2). Doporučuje se pečlivě sledovat pacienty s těmito rizikovými faktory.

#### Funkce ledvin

Po podání nintedanibu byly hlášeny případy poruchy funkce ledvin/renálního selhání, v některých případech s fatálními následky (viz bod 4.8).

Během léčby nintedanibem je třeba pacienty sledovat a zvláštní pozornost přitom věnovat pacientům vykazujícím rizikové faktory poruchy funkce ledvin/renálního selhání. Pokud dojde k poruše funkce ledvin/renálnímu selhání, je třeba zvážit úpravu léčby (viz bod 4.2, Úprava dávky).

#### Krvácení

Inhibice receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR) může být spojena se zvýšeným rizikem krvácení. Ve studiích INPULSIS byla četnost krvácivých nežádoucích účinků mírně vyšší u pacientů ve skupině léčené přípravkem Ofev (10,3 %) než ve skupině s placebem (7,8 %). Nezávažná epistaxe byla nejčastější krvácivou příhodou. Četnost závažných krvácivých příhod byla u obou léčebných skupin nízká a vzájemně si podobná (placebo: 1,4 %; Ofev: 1,3 %).

Pacienti se známým rizikem krvácení, včetně pacientů s dědičnou predispozicí ke krvácení nebo pacientů, kterým byly podávány plné dávky antikoagulační léčby, nebyli do studií INPULSIS zařazeni. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny nezávažné a závažné příhody krvácení, z nichž některé byly fatální (bez ohledu na to, zda pacienti užívali nebo neužívali antikoagulační nebo jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat krvácení). Tyto pacienty lze proto přípravkem Ofev léčit pouze tehdy, jestliže předpokládaný přínos převažuje nad možným rizikem. Příhody krvácení v době po uvedení přípravku na trh zahrnují zejména gastrointestinální, respirační a centrální nervový systém, přičemž nejčastěji bývá postižen gastrointestinální systém.

#### Arteriální tromboembolické příhody

Pacienti s nedávnou anamnézou infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody byli ze studií INPULSIS vyřazeni. Arteriální tromboembolické příhody byly hlášeny s nízkou četností: u 0,7 % pacientů ve skupině s placebem a u 2,5 % pacientů ve skupině s nintedanibem. Ačkoli nežádoucí příhody odrážející ischemickou chorobu srdeční byly mezi skupinami s nintedanibem a placebem vyrovnané, ve skupině s nintedanibem prodělalo infarkt myokardu vyšší procento pacientů (1,6 %) než ve skupině s placebem (0,5 %). Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, včetně pacientů se známou koronární arteriální nemocí. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji příznaků akutní ischemie myokardu, je třeba zvážit přerušování léčby.

#### Venózní tromboembolie

Ve studiích INPULSIS nebylo u pacientů léčených nintedanibem zjištěno žádné zvýšení rizika venózní tromboembolie. Vzhledem k mechanismu účinku nintedanibu se u pacientů může zvýšit riziko tromboembolických příhod.

#### Gastrointestinální perforace

Ve studiích INPULSIS byla frekvence pacientů s perforací velmi nízká v obou léčebných skupinách: 0 % placebo, 0,3 % přípravek Ofev (šlo o dva pacienty). Vzhledem k mechanismu účinku nintedanibu mohou mít pacienti zvýšené riziko gastrointestinální perforace. Případy gastrointestinálních perforací, z nichž některé byly fatální, byly hlášeny po uvedení přípravku na trh. Obzvláštní péče je zapotřebí při léčbě pacientů po předchozí operaci břicha, s předchozí anamnézou peptických vředů, divertikulárního onemocnění nebo souběžného podávání kortikosteroidů či nesteroidních antiflogistik (NSAID). Léčbu přípravkem Ofev je možné zahájit nejdříve 4 týdny po operaci břicha. U pacientů, u kterých dojde ke gastrointestinální perforaci, je třeba léčbu přípravkem Ofev trvale ukončit.

#### Hypertenze

Podávání přípravku Ofev může zvýšit krevní tlak. Systémový krevní tlak je třeba měřit pravidelně a dle klinické indikace.

### Komplikace při hojení ran

Ve studiích INPULSIS nebyla zjištěna zvýšená frekvence narušeného hojení ran. Na základě mechanismu účinku může nintedanib narušit hojení ran. Nebyly provedeny žádné studie, které by zkoumaly specifický účinek nintedanibu na hojení ran. Léčbu přípravkem Ofev je proto možné zahájit nebo - v případě perioperativního přerušování - obnovit pouze na základě klinického zhodnocení adekvátního hojení ran.

### Společné podávání s pirfenidonem

Ve studii zaměřené na farmakokinetiku byla zkoumána souběžná léčba nintedanibem a pirfenidonem u pacientů s IPF. Na základě těchto výsledků nebyl při souběžném podávání zjištěn žádný průkaz relevantní farmakokinetické lékové interakce mezi nintedanibem a pirfenidonem (viz bod 5.2). Další údaje z klinického hodnocení fáze IV INJOURNEY s přípravkem Ofev podávaným v dávce 150 mg dvakrát denně a s přidáním pirfenidonu po dobu 12 týdnů jsou uvedena v bodě 5.1. Vzhledem k omezenému počtu pacientů byly v této studii zjištěny pouze nejčastější nežádoucí účinky, a to zvýšení počtu gastrointestinálních nežádoucích účinků a tendence ke zvýšení počtu jaterních nežádoucích účinků. S ohledem na podobnost bezpečnostních profilů obou léčivých přípravků lze očekávat aditivní nežádoucí účinky včetně gastrointestinálních a jaterních nežádoucích účinků. Poměr přínosu a rizika nebyl u souběžné léčby s pirfenidonem stanoven.

### Účinek na QT interval

V programu klinického hodnocení nebylo prokázáno prodloužení QT intervalu nintedanibem (bod 5.1). Vzhledem k tomu, že u některých jiných inhibitorů tyrozinkinázy byl prokázán účinek na QT, je při podávání nintedanibu pacientům, u kterých by mohlo dojít k prodloužení QTc, třeba opatrnosti.

### Alergická reakce

Je známo, že potraviny obsahující sóju způsobují u osob s alergií na sóju alergické reakce, včetně závažné anafylaxe. U pacientů se známou alergií na bílkoviny obsažené v arašidech existuje zvýšené riziko závažných reakcí na přípravky obsahující sóju.

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### Glykoprotein P (P-gp)

Nintedanib je substrát P-gp (viz bod 5.2). Ve specifické lékové interakční studii došlo při společném podávání s potentním inhibitorem P-gp ketokonazolem ke zvýšení expozice nintedanibu 1,61krát vzhledem k AUC a 1,83krát vzhledem k  $C_{max}$ . V lékové interakční studii s potentním induktorem P-gp rifampicinem došlo při společném podávání s rifampicinem v porovnání s podáváním samotného nintedanibu k poklesu expozice nintedanibu na 50,3 % vzhledem k AUC a na 60,3 % vzhledem k  $C_{max}$ . Při společném podávání s přípravkem Ofev mohou silné inhibitory P-gp (např. ketokonazol, erythromycin nebo cyklosporin) zvýšit expozici nintedanibu. V takových případech je třeba pečlivě sledovat, zda pacienti nintedanib snášejí. Léčba nežádoucích účinků může vyžadovat přerušování léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Ofev (viz bod 4.2).

Potentní induktory P-gp (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná) mohou snižovat expozici nintedanibu. Je třeba zvážit výběr alternativního souběžně podávaného léčivého přípravku, který nemá žádný nebo má minimální potenciál indukovat P-gp.

### Enzymy cytochromu (CYP)

CYP dráhy byly součástí biotransformace nintedanibu pouze v malé míře. V předklinických studiích nintedanib a jeho metabolity, volná kyselá frakce BIBF 1202 a její glukuronid BIBF 1202, neinhibovaly ani neindukovaly enzymy CYP (viz bod 5.2). Pravděpodobnost lékových interakcí s nintedanibem na základě CYP metabolismu je proto považována za nízkou.

### Společné podávání s jinými léčivými přípravky

Potenciál pro interakce nintedanibu s hormonálními antikoncepčními přípravky nebyl zjišťován.

## 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

### Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce

Nintedanib může poškozovat lidský plod (viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku je třeba poučit, aby se v době, kdy jsou léčeny přípravkem Ofev, vyhnuly otěhotnění. Je třeba je poučit, aby během léčby a ještě nejméně 3 měsíce po poslední dávce přípravku Ofev užívaly účinnou antikoncepci. Vzhledem k tomu, že nebyl zkoumán účinek nintedanibu na metabolismus a účinnost hormonálních antikoncepčních přípravků, je třeba jako další formu antikoncepce používat bariérové metody, aby nedošlo k otěhotnění.

### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Ofev těhotným ženám nejsou k dispozici, ale předklinické studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu této léčivé látky (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že nintedanib může poškozovat také lidský plod, nesmí se během těhotenství použít.

Pacientky je třeba poučit, aby v případě, že během léčby přípravkem Ofev otěhotní, informovaly svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže pacientka v průběhu léčby přípravkem Ofev otěhotní, musí být informována o potenciálním nebezpečí pro plod. Je třeba zvážit ukončení léčby přípravkem Ofev.

### Kojení

Informace o vylučování nintedanibu a jeho metabolitů do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici.

Předklinické studie prokázaly, že se do mléka kojících samic potkanů vylučují malá množství nintedanibu a jeho metabolitů ( $\leq 0,5\%$  podané dávky). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Ofev přerušeno.

### Fertilita

Předklinické zkoumání nepotvrdilo negativní vliv na mužskou fertilitu (viz bod 5.3). Subchronické a chronické studie toxicity neposkytly při systémové expozici srovnatelné s maximální doporučenou dávkou pro člověka (maximum recommended human dose, MRHD) 150 mg dvakrát denně žádné důkazy o negativním vlivu na samičí fertilitu potkanů (viz bod 5.3).

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Ofev má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba poučit, aby byli v průběhu léčby přípravkem Ofev při řízení a obsluze strojů opatrní.

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nintedanib byl testován v klinických hodnoceních s 1529 pacienty s IPF. Údaje o bezpečnosti poskytnuté níže vycházejí ze dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií fáze III s 1061 pacienty srovnávajících léčbu nintedanibem 150 mg dvakrát denně s placebem po dobu 52 týdnů (INPULSIS-1 a INPULSIS-2) a na základě údajů zjištěných po uvedení přípravku na trh.

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s použitím nintedanibu byly průjem, nauzea a zvracení, bolest břicha, snížená chuť k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti a zvýšení hladin jaterních enzymů.

Informace k léčbě vybraných nežádoucích účinků jsou uvedeny také v bodě 4.4.

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Níže uvedená tabulka poskytuje souhrn nežádoucích účinků dle třídy orgánových systémů MedDRA a frekvenční kategorie.

Tabulka 1 shrnuje četnosti nežádoucích účinků hlášených ve skupině s nintedanibem (638 pacientů) kombinované z obou placebem kontrolovaných klinických hodnocení fáze III v trvání 52 týdnů nebo hlášených po uvedení přípravku na trh.

Frekvenční kategorie jsou definovány takto:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

V rámci každé frekvence jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí dle snižující se závažnosti.



**Tabulka 1: Souhrn nežádoucích účinků dle frekvenční kategorie**

Frekvence	Velmi časté ( $\geq 1/10$ )	Časté ( $\geq 1/100 < 1/10$ )	Méně časté ( $\geq 1/1000 < 1/100$ )	Není známo
<b>Třída orgánových systémů</b>				
Poruchy krve a lymfatického systému			Trombocytopenie	
Poruchy metabolismu a výživy		Snížená tělesná hmotnost, snížená chuť k jídlu	Dehydratace	
Srdeční poruchy			Infarkt myokardu	
Cévní poruchy		Krvácení (viz bod 4.4)	Hypertenze	
Gastrointestinální poruchy	Průjem, nauzea, bolest břicha	Zvracení	Pankreatitida	
Poruchy jater a žlučových cest	Zvýšené hladiny jaterních enzymů	Zvýšené hladiny alaninaminotransferázy (ALT), zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy (AST), zvýšené hladiny gamma-glutamyl transferázy (GMT)	Lékem indukované poškození jater, hyperbilirubinemie, zvýšené hladiny alkalické fosfatázy (ALP) v krvi	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Vyrážka	Pruritus	
Poruchy ledvin a močových cest				Renální selhání (viz bod 4.4)

Popis vybraných nežádoucích účinků*Průjem*

Průjem byl hlášen u 62,4 % pacientů léčených nintedanibem. U 3,3 % pacientů léčených nintedanibem byl hlášen průjem závažné intenzity. Více než dvě třetiny pacientů s průjmem hlásily jeho první nástup již během prvních tří měsíců léčby. Průjem vedl k trvalému ukončení léčby u 4,4 % pacientů; v ostatních případech byl zvládnán protiprůjmovou léčbou, snížením dávky nebo přerušением léčby (viz bod 4.4).

*Zvýšené hladiny jaterních enzymů*

Zvýšené hladiny jaterních enzymů (viz bod 4.4) byly hlášeny u 13,6 % pacientů léčených nintedanibem. Zvýšené hladiny jaterních enzymů byly reverzibilní a nesouvisely s klinicky prokázanou chorobou jater.

Další informace ke zvláštním populacím, doporučeným opatřením a úpravám dávek v případě průjmu a zvýšených hladin jaterních enzymů jsou uvedeny také v bodech 4.4, respektive 4.2.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#).

## 4.9 Předávkování

Pro předávkování přípravkem Ofev neexistuje specifické antidotum ani léčba. U dvou pacientů v onkologickém programu došlo k předávkování maximální dávkou 600 mg dvakrát denně po dobu až osmi dnů. Zjištěné nežádoucí účinky byly v souladu se známým bezpečnostním profilem nintedanibu, tedy zvýšené hladiny jaterních enzymů a gastrointestinální příznaky. U obou pacientů tyto nežádoucí účinky odezněly. Ve studiích INPULSIS byl jeden pacient neúmyslně vystaven dávce 600 mg denně po celkovou dobu 21 dní. V době nesprávného dávkování se vyskytla a odezněla nezávažná nežádoucí příhoda (nazofaryngitida); žádné další příhody hlášeny nebyly. V případě předávkování je třeba přerušit léčbu a zahájit odpovídající obecná podpůrná opatření.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01XE31

#### Mechanismus účinku

Nintedanib je malomolekulární inhibitor tyrozinkináz včetně receptorů destičkového růstového faktoru (PDGFR)  $\alpha$  a  $\beta$ , receptoru fibroblastového růstového faktoru (FGFR) 1-3 a VEGFR 1-3. Nintedanib se kompetitivně váže na adenzinotriposfátovou (ATP) vazebnou kapsu těchto receptorů a blokuje intracelulární signalizaci. Nintedanib navíc inhibuje kinázy Flt-3 (tyrozinkináza podobná fms), Lck (tyrozinkináza specifická pro lymfocyty), Lyn (tyrozinkináza lyn) a Src (protoonkogen tyrozinkináza src).

#### Farmakodynamické účinky

Nintedanib inhibuje aktivaci signalizačních kaskád FGFR a PDGFR, které hrají kritickou roli v proliferaci, migraci a diferenciaci plicních fibroblastů/myofibroblastů, klíčových buněk z pohledu patologie idiopatické plicní fibrózy. Potenciální dopad inhibice VEGFR nintedanibem a antiangiogenní působení nintedanibu na patologii IPF nejsou zatím plně osvětleny. V předklinických modelech plicní fibrózy má nintedanib silně antifibrotický a protizánětlivý účinek. U humánních plicních fibroblastů pacientů s IPF nintedanib inhibuje proliferaci, migraci a transformaci na myofibroblasty.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost nintedanibu byla hodnocena u pacientů s IPF ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III se stejným uspořádáním (INPULSIS-1 (1199.32) a INPULSIS-2 (1199.34)). Pacienti s výchozí FVC < 50 % předpokládané FVC nebo s výchozí difúzní kapacitou pro oxid uhelnatý (DLCO, korigovanou na koncentraci hemoglobinu) < 30 % byly ze studií vyřazeni. Pacienti byli randomizováni v poměru 3:2 na léčbu přípravkem Ofev 150 mg nebo placebem dvakrát denně po dobu 52 týdnů.

Primárním cílovým parametrem byla roční míra poklesu usilovné vitální kapacity (forced vital capacity, FVC). Klíčovými sekundárními cílovými parametry byla změna kvality života oproti výchozímu celkovému skóre hodnocená v 52. týdnu pomocí dotazníku Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) a doba do první akutní exacerbace IPF.

#### Roční míra poklesu FVC

Roční míra poklesu FVC (v ml) byla významně snížena u pacientů, kteří byli léčeni nintedanibem, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Výsledný léčebný účinek byl v obou studiích konzistentní. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 2.

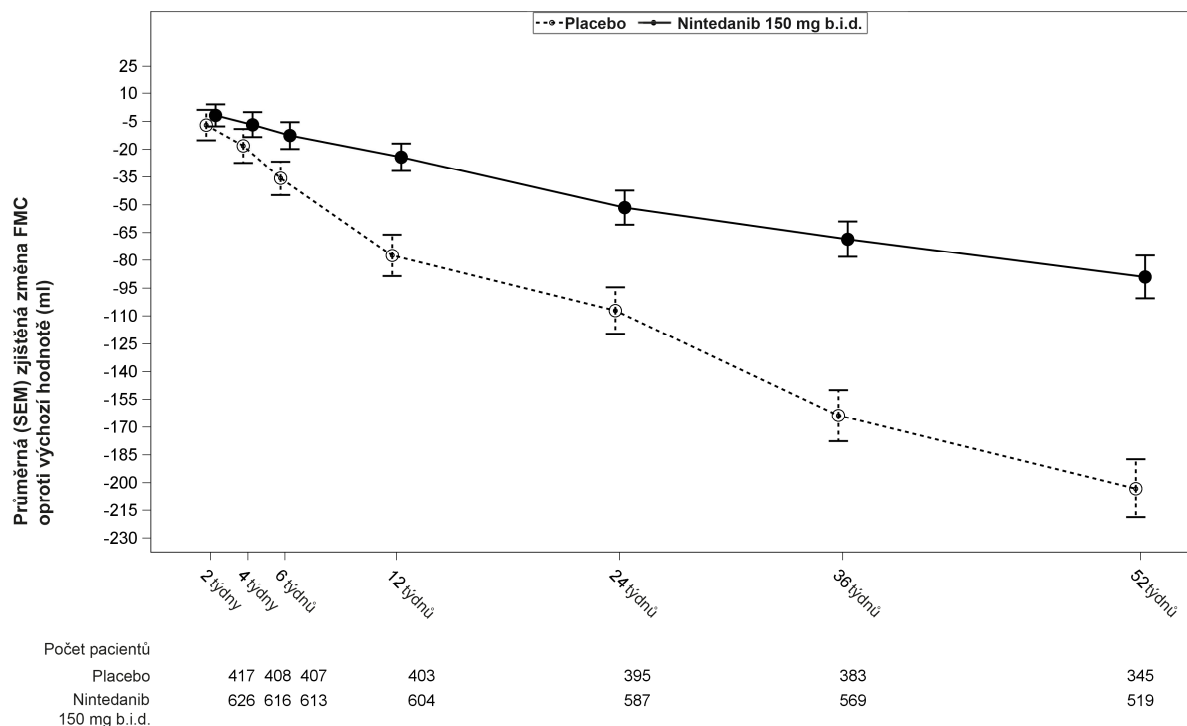
**Tabulka 2: Roční míra poklesu FVC (ml) ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčena skupina**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně
Počet pacientů, jejichž data byla použita k analýze	204	309	219	329	423	638
Míra <sup>1</sup> (SE) poklesu FVC během 52 týdnů	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Porovnání s placebem						
Rozdíl <sup>1</sup>		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
Hodnota p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
<sup>1</sup> Odhad na základě modelu regrese náhodných koeficientů. CI: interval spolehlivosti						

Robustnost léčeného efektu nintedanibu při snižování roční míry poklesu FVC byla potvrzena ve všech předem specifikovaných analýzách citlivosti. U pacientů s chybějícími údaji primární analýza předpokládá, že pokles FVC po posledním měření, jehož výsledek je znám, je obdobný jako u jiných pacientů ve stejné léčebné skupině. V analýze citlivosti, která předpokládá, že u pacientů s chybějícími údaji v 52. týdnu je pokles FVC po posledním měření, jehož výsledek je znám, stejný jako u všech pacientů na placebo, byl upravený rozdíl v roční míře poklesu FVC mezi nintedanibem a placebem 113,9 ml/rok (95% CI 69,2; 158,5) ve studii INPULSIS-1 a 83,3 ml/rok (95% CI 37,6; 129,0) ve studii INPULSIS-2.

Podobné terapeutické účinky byly navíc pozorovány u ostatních cílových parametrů funkce plic, např. u změny výchozí hodnoty FVC v 52. týdnu a FVC analýz dat respondentů poskytujících další odůvodnění účinnosti nintedanibu na zpomalení progresse onemocnění. Vývoj změny oproti výchozí hodnotě v čase u obou léčebných skupin ve studii INPULSIS-1 a INPULSIS-2 (souhrnná analýza dat) je znázorněn na obr. 1.

**Obrázek 1: Průměr (SEM) pozorované změny FVC oproti výchozí hodnotě (ml) v čase, studie INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnně**



bid = dvakrát denně

#### Analýza dat pacientů reagujících na léčbu (hodnoceno pomocí parametru FVC)

V obou studiích INPULSIS byl podíl pacientů reagujících na léčbu z pohledu FVC, kteří jsou definováni jako pacienti s maximálním předpokládaným absolutním poklesem FVC do výše 5 % (prahová hodnota signalizující zvýšené riziko mortality u IPF), významně vyšší ve skupině s nintedanibem než s placebem. Podobné výsledky byly zjištěny v analýzách s využitím konzervativní prahové hodnoty 10 %. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 3.

**Tabulka 3: Podíl pacientů reagujících na léčbu (hodnoceno pomocí parametru FVC) v 52. týdnu léčby ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje - léčená skupina**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně
Počet pacientů, jejichž data byla použita k analýze	204	309	219	329	423	638
<b>5% práh</b>						
Počet (%) pacientů s odpovědí na léčbu (hodnoceno pomocí FVC <sup>1</sup> )	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Porovnání s placebem						
Poměr šancí		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
Hodnota p <sup>2</sup>		0,0010		0,0011		< 0,0001
<b>10% práh</b>						
Počet (%) pacientů s odpovědí na léčbu (hodnoceno pomocí FVC <sup>1</sup> )	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Porovnání s placebem						
Poměr šancí		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
Hodnota p <sup>2</sup>		0,0007		0,1833		0,0007

<sup>1</sup> Pacienti reagující na léčbu jsou pacienti, u nichž nedošlo k absolutnímu předpokládanému poklesu FVC většímu než 5 % nebo 10 % v porovnání se vstupní hodnotou při vyhodnocení FVC v 52 týdnech.

<sup>2</sup> Na základě logistické regrese.

**Doba do progresu (absolutní předpokládaný pokles FVC ≥ 10 % nebo úmrtí)**

V obou studiích INPULSIS bylo riziko progresu statisticky významně nižší u pacientů léčených nintedanibem než u pacientů na placebo. V souhrnné analýze bylo HR 0,60, což představuje 40% snížení rizika progresu u pacientů léčených nintedanibem v porovnání s pacienty na placebo.

**Tabulka 4: Počet pacientů, u nichž během 52 týdnů došlo k absolutnímu předpokládanému poklesu FVC o  $\geq 10$  % nebo úmrtí a doba do progresu ve studii INPULSIS-1, INPULSIS-2 a souhrnné údaje - léčená skupina**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně
Počet počet osob v riziku	204	309	219	329	423	638
Pacienti s příhodami, n (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Porovnání s placebem <sup>1</sup>						
Hodnota p <sup>2</sup>		0,0001		0,0054		< 0,0001
Poměr rizik <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)
<sup>1</sup> Na základě údajů shromážděvaných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah). <sup>2</sup> Na základě log-rank testu. <sup>3</sup> Na základě Coxova regresního modelu.						

#### Změna celkového skóre SGRQ oproti výchozímu v 52. týdnu

Celkové skóre SGRQ, kterým se měří kvalita života související se zdravím (health-related quality of life, HRQoL), bylo analyzováno v 52. týdnu. Ve studii INPULSIS-2 vykázali pacienti, kteří dostávali placebo, větší nárůst oproti výchozímu celkovému skóre SGRQ než pacienti, kteří dostávali nintedanib 150 mg dvakrát denně. Pokles HRQoL byl menší ve skupině s nintedanibem; rozdíl mezi oběma léčebnými skupinami byl statisticky významný (-2,69; 95% CI: -4,95, -0,43; p=0,0197).

Ve studii INPULSIS-1 byl nárůst oproti výchozímu celkovému skóre SGRQ v 52. týdnu u nintedanibu a placebo podobný (rozdíl mezi léčebnými skupinami: -0,05; 95% CI: -2,50, 2,40; p=0,9657).

V souhrnné analýze obou studií INPULSIS byla odhadovaná průměrná změna celkového skóre SGRQ mezi výchozím stavem a 52. týdnem menší u skupiny s nintedanibem (3,53) než u skupiny s placebem (4,96) a rozdíl mezi léčebnými skupinami byl -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23; p=0,0923). Celkově je účinek nintedanibu na kvalitu života související se zdravím měřenou celkovým skóre SGRQ mírný a naznačuje, že se kvalita života zhoršuje méně než u placebo.

#### Doba do první akutní exacerbace IPF

Ve studii INPULSIS-2 bylo u pacientů, kteří dostávali nintedanib, významně sníženo riziko první akutní exacerbace IPF v průběhu 52 týdnů ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo; ve studii INPULSIS-1 nebyl mezi oběma léčebnými skupinami rozdíl. V souhrnné analýze obou studií INPULSIS bylo u pacientů, kteří dostávali nintedanib, zjištěno číselně nižší riziko první akutní exacerbace než u pacientů, kteří dostávali placebo. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 5.

**Tabulka 5: Počet pacientů s akutními exacerbacemi IPF během 52 týdnů a analýza doby do první exacerbace na základě příhod hlášených zkoušejícími ve studii INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčená skupina**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně
Počet osob v riziku	204	309	219	329	423	638
Pacienti s příhodami, n (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Porovnání s placebem <sup>1</sup>						
Hodnota p <sup>2</sup>		0,6728		0,0050		0,0823
Poměr rizik <sup>3</sup>		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)
<sup>1</sup> Na základě údajů shromážděvaných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah). <sup>2</sup> Na základě log-rank testu. <sup>3</sup> Na základě Coxova regresního modelu.						

Všechny nežádoucí příhody akutní exacerbace IPF hlášené zkoušejícím byly posouzeny zaslepenou posudkovou komisí. Souhrnné údaje byly podrobeny předem specifikované analýze citlivosti doby do prvního podezření nebo potvrzení akutní exacerbace IPF. Počet pacientů, u nichž v průběhu 52 týdnů došlo minimálně k 1 potvrzené exacerbaci, byla nižší u skupiny s nintedanibem (1,9 % pacientů) než u skupiny s placebem (5,7 % pacientů). Analýzou doby do výskytu sledované příhody s využitím souhrnných dat pro příhody potvrzené exacerbace byl zjištěn poměr rizik (hazard ratio, HR) ve výši 0,32 (95% CI 0,16, 0,65; p=0,0010). To znamená, že riziko první akutní exacerbace zjištěné IPF bylo v kterémkoli časovém bodě statisticky významně nižší u skupiny s nintedanibem než ve skupině s placebem.

#### Analýza přežívání

Předem specifikovanou souhrnnou analýzou údajů o přežívání ve studiích INPULSIS se zjistilo, že celková mortalita v průběhu 52 týdnů byla nižší u skupiny s nintedanibem (5,5 % pacientů) než u skupiny s placebem (7,8 % pacientů). Analýzou doby do úmrtí byl zjištěn HR ve výši 0,70 (95% CI 0,43, 1,12; p=0,1399). Výsledky všech cílových bodů přežití (např. mortalita v průběhu léčby a úmrtí v souvislosti s respiračním selháním) vykazovaly soustavné numerické rozdíly ve prospěch nintedanibu.

**Tabulka 6: Mortalita ze všech příčin během 52 týdnů ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčná skupina**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denně
Počet počet osob v riziku	204	309	219	329	423	638
Pacienti s příhodami, n (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Porovnání s placebem <sup>1</sup>						
Hodnota p <sup>2</sup>		0,2880		0,2995		0,1399
Poměr rizik <sup>3</sup>		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)
<sup>1</sup> Na základě údajů shromážděvaných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah). <sup>2</sup> Na základě log-rank testu. <sup>3</sup> Na základě Coxova regresního modelu.						

Podpůrné důkazy z výsledků hodnocení fáze II (1199.30) Ofev 150 mg dvakrát denně

Další důkaz účinnosti pochází z randomizovaného, dvojitě zaslepeného, placebem kontrolovaného klinického hodnocení pro určení dávek fáze II, které zahrnovalo skupinu s dávkováním nintedanibu 150 mg dvakrát denně.

Primární cílový parametr, míra poklesu FVC v průběhu 52 týdnů, vykazoval nižší hodnotu v rameni s nintedanibem (-0,060 l/rok, n=84) než v rameni s placebem (-0,190 l/rok, n=83). Odhadovaný rozdíl mezi léčebnými skupinami byl 0,131 l/rok (95 % CI 0,027, 0,235). Rozdíl mezi léčebnými skupinami dosáhl nominální statistické významnosti (p=0,0136).

Odhadovaná průměrná změna celkového skóre SGRQ mezi výchozím stavem a 52. týdnem byla 5,46 pro placebo, což značí zhoršování kvality života související se zdravím, a -0,66 pro nintedanib, což značí stabilní kvalitu života související se zdravím. Odhadovaný průměrný rozdíl mezi nintedanibem a placebem byl -6,12 (95 % CI: -10,57, -1,67; p=0,0071).

Počet pacientů s akutními exacerbacemi IPF během 52 týdnů byl nižší u skupiny s nintedanibem (2,3 %, n=86) než u skupiny s placebem (13,8 %, n=87). Odhadovaný poměr rizik nintedanibu oproti placebo byl 0,16 (95 % CI 0,04, 0,71; p=0,0054).

Další data z klinického hodnocení fáze IV INJOURNEY s přípravkem Ofev podávaným v dávce 150 mg dvakrát denně a s přidáním pirfenidonu:

Souběžná léčba nintedanibem a pirfenidonem byla zkoumána v explorativním, otevřeném, randomizovaném klinickém hodnocení nintedanibu podávaného v dávce 150 mg dvakrát denně s přidáním pirfenidonu (v dávce titrované na 801 mg třikrát denně) v porovnání s nintedanibem podávaným v dávce 150 mg dvakrát denně v monoterapii u 105 randomizovaných pacientů po dobu 12 týdnů. Primárním cílovým parametrem byl procentuální podíl pacientů s gastrointestinálními nežádoucími účinky od výchozího stavu do týdne 12. Gastrointestinální nežádoucí účinky byly časté a odpovídaly stanovenému bezpečnostnímu profilu obou přípravků. Nejčastějšími nežádoucími účinky u pacientů léčených pirfenidonem přidaným k nintedanibu oproti nintedanibu v monoterapii byl průjem, nauzea a zvracení; hlášeny byly u 20 (37,7 %) oproti 16 (31,4 %) pacientům, u 22 (41,5 %) oproti 6 (11,8 %) pacientům a u 15 (28,3 %) oproti 6 (11,8 %) pacientům v uvedeném pořadí. Průměrné (SE) absolutní změny FVC od výchozího stavu do týdne 12 byly -13,3 (17,4) ml u pacientů léčených nintedanibem s přidáním pirfenidonu (n = 48) v porovnání s -40,9 (31,4) ml u pacientů léčených nintedanibem v monoterapii (n = 44).



### QT interval

Ve specifické studii u pacientů s rakovinou ledvinových buněk bylo měřením QT/QTc zjištěno, že jednotlivá perorální dávka 200 mg nintedanibu ani opakované perorální dávky 200 mg nintedanibu podávané dvakrát denně po dobu 15 dnů neprodlužovaly QTcF interval.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ofev u všech podskupin pediatrické populace s IPF (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Nintedanib dosáhl maximálních plazmatických koncentrací přibližně 2-4 hodiny po perorálním podání měkkých želatinových tobolek ve stavu sytosti (rozpětí 0,5-8 hodin). Absolutní biologická dostupnost 100mg dávky byla u zdravých dobrovolníků 4,69 % (90 % CI: 3,615-6,078). Absorpce a biologická dostupnost jsou sníženy účinky transportérů a významným předsystémovým metabolismem při prvním průchodu játry. Proporcionalita dávky byla prokázána zvýšením expozice nintedanibu (rozpětí dávek 50-450 mg jednou denně a 150-300 mg dvakrát denně). Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací bylo dosaženo nejdéle do týdne od podání dávky.

Po požití stravy se expozice nintedanibu zvýšila o přibližně 20 % v porovnání s podáním nalačno (CI: 95,3-152,5 %) a absorpce byla zpožděna (medián  $t_{max}$  nalačno: 2,00 hod.; po jídle: 3,98 hod).

### Distribuce

Nintedanib má nejméně dvoufázovou kinetiku. Po intravenózní infuzi byl zjištěn vysoký distribuční objem ( $V_{ss}$ : 1 050 l, 45,0 % gCV).

Vazba nintedanibu na bílkoviny lidské krevní plazmy *in vitro* byla vysoká, vázaná frakce činila 97,8 %. Za hlavní vazebnou bílkovinu je považován sérový albumin. Nintedanib je distribuován především do plazmy, přičemž poměr krev ku plazmě je 0,869.

### Biotransformace

Převažující metabolickou reakcí u nintedanibu je hydrolytické štěpení esterázami, které vede k tvorbě volné kyselé frakce BIBF 1202. BIBF 1202 je následně glukuronidována uridin-5-difosfát-glukuronosyltransferázami (UGT enzymy), především UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 a UGT 1A10 na BIBF 1202 glukuronid.

CYP dráhy byly součástí biotransformace nintedanibu pouze v malé míře, přičemž hlavním enzymem byl CYP 3A4. Ve studii absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace (ADME) u člověka nebylo možné hlavní metabolit CYP dráhy v plazmě zjistit. *In vitro* představoval metabolismus závislý na CYP přibližně 5 % v porovnání s 25 % esterického štěpení. V předklinických studiích nintedanib, BIBF 1202 a glukuronid BIBF 1202 neinhibovaly ani neindukovaly enzymy CYP. Nepředpokládá se proto, že budou existovat lékové interakce mezi nintedanibem a substráty CYP, CYP inhibitory a CYP induktory.

### Eliminace

Celková plazmatická clearance po intravenózní infuzi byla vysoká (CL: 1390 ml/min, 28,8 % gCV). V podobě nezměněné léčivé látky bylo během 48 hodin močí vyloučeno přibližně 0,05 % perorálně podané dávky (31,5 % gCV) a přibližně 1,4 % intravenózně podané dávky (24,2 % gCV); renální clearance byla 20 ml/min (32,6 % gCV). Hlavní cestou eliminace lékové radioaktivity po perorálním podání [ $^{14}$ C] nintedanibu bylo vylučování stolicí a žlučí (93,4 % dávky, 2,61 % gCV). Renální vylučování přispívalo k celkové clearanci jen v malé míře (0,649 % dávky, 26,3 % gCV). Celkové množství zjištěné látky (recovery) bylo považováno za úplné (více než 90 %) do 4 dnů po podání dávky. Terminální poločas nintedanibu byl mezi 10 a 15 hod. (gCV % přibližně 50 %).

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetiku (PK) nintedanibu lze považovat za lineární vzhledem k času (tedy údaje pro podání jednotlivých dávek lze extrapolovat na opakované dávky). Při opakovaném podání docházelo k akumulaci 1,04krát u  $C_{\max}$  a 1,38krát u  $AUC_{\tau}$ . Minimální koncentrace nintedanibu zůstaly stabilní po dobu více než jednoho roku.

### Transport

Nintedanib je substrát P-gp. Informace o interakčním potenciálu nintedanibu s tímto transportérem jsou uvedeny v bodě 4.5. Bylo prokázáno, že nintedanib není *in vitro* substrátem ani inhibitorem OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, ani MRP-2. Nintedanib rovněž nebyl substrátem BCRP. *In vitro* byl pozorován pouze slabý inhibiční potenciál na OCT-1, BCRP a P-gp, což je považováno za klinicky málo významné. Totéž platí pro nintedanib jako substrát OCT-1.

### Populační analýza farmakokinetiky u zvláštních populací

Farmakokinetické vlastnosti nintedanibu byly podobné u zdravých dobrovolníků, pacientů s IPF a onkologických pacientů. Podle populačních analýz farmakokinetiky (PopPK) u pacientů s IPF a nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) (n=1191) a deskriptivního výzkumu nebyla expozice nintedanibu ovlivněna pohlavím (korigováno dle tělesné hmotnosti), lehkým či středním zhoršením funkce ledvin (odhadnuto na základě clearance kreatininu), požíváním alkoholu ani genotypem P-gp.

Populační analýzy PK naznačily středně významný vliv na expozici nintedanibu v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a rase (viz níže). Vzhledem k velkým interindividuálním rozdílům v expozici nejsou zjištěné mírné účinky považovány za klinicky významné (viz bod 4.4).

#### *Věk*

Expozice nintedanibu se zvyšovala lineárně s věkem.  $AUC_{\tau,ss}$  se u 45letého pacienta snížila o 16 % a u 76letého pacienta zvýšila o 13 % v porovnání s pacientem s mediánem věku 62 let. Věkové rozpětí pacientů v analýze bylo 29 až 85 let; přibližně 5 % populace bylo starších 75 let. Dle PopPK modelu měli pacienti ve věku  $\geq 75$  let o přibližně 20 – 25 % vyšší expozici nintedanibu než pacienti mladší 65 let.

Studie u pediatrických populací nebyly provedeny.

#### *Tělesná hmotnost*

Byl zjištěn inverzní vztah mezi tělesnou hmotností a expozicí nintedanibu.  $AUC_{\tau,ss}$  se zvýšila o 25 % u 50kg pacienta (5. percentil) a snížila o 19 % u 100kg pacienta (95. percentil) v porovnání s pacientem s mediánem hmotnosti 71,5 kg.

#### *Rasa*

Průměrná populační expozice nintedanibu byla u pacientů z Číny, Tchaj-wanu a Indie o 33 - 50 % vyšší, u pacientů z Japonska o 16 % vyšší, zatímco u pacientů z Koree o 16 - 22 % nižší v porovnání s kavkazskou populací (korigováno dle tělesné hmotnosti). Údaje u afroamerické populace byly velmi omezené, ale ve stejném rozpětí jako u kavkazské populace.

#### *Porucha funkce jater*

V dedikované studii fáze I s jednorázovou dávkou a v porovnání se zdravými jedinci byla expozice nintedanibu dle  $C_{\max}$  a AUC 2,2krát vyšší u dobrovolníků s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A; 90% CI 1,3 – 3,7 u  $C_{\max}$  a 1,2 – 3,8 u AUC). U dobrovolníků se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) byla v porovnání se zdravými dobrovolníky expozice 7,6krát vyšší dle  $C_{\max}$  (90% CI 4,4 – 13,2) a 8,7krát vyšší dle AUC (90% CI 5,7 – 13,1). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C) nebyli studováni.

#### *Souběžná léčba pirfenidonem*

Ve studii zaměřené na farmakokinetiku byla zkoumána souběžná léčba nintedanibem a pirfenidonem u pacientů s IPF. Skupina 1 dostávala jednu dávku 150 mg nintedanibu před a po titraci dávky pirfenidonu směrem nahoru na 801 mg třikrát denně v ustáleném stavu (n = 20 léčených pacientů). Skupina 2 byla v ustáleném stavu léčena 801 mg pirfenidonu třikrát denně a pacientům bylo

provedeno FK profilování před a po alespoň 7 dnech souběžné léčby nintedanibem v dávce 150 mg dvakrát denně (n = 17 léčených pacientů). Ve skupině 1 byl upravený poměr geometrických průměrů (90% interval spolehlivosti (CI)) 93 % (57 % – 151 %) a 96 % (70 % – 131 %) u  $C_{\max}$  a  $AUC_{0-tz}$  nintedanibu (n = 12 při intraindividuálním porovnání). Ve skupině 2 byl upravený poměr geometrických průměrů (90 % CI) 97 % (86 % – 110 %) a 95 % (86 % – 106 %) u  $C_{\max,ss}$  a  $AUC_{\tau,ss}$  pirfenidonu (n = 12 při intraindividuálním porovnání).

Na základě těchto výsledků nebyl při souběžném podávání zjištěn žádný průkaz relevantní farmakokinetické lékové interakce mezi nintedanibem a pirfenidonem (viz bod 4.4).

### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

#### Obecná toxikologie

Studie toxicity po podání jednorázové dávky potkanům a myším naznačily nízký potenciál nintedanibu k akutní toxicitě. V toxikologických studiích s opakovaným podáváním u potkanů byly nežádoucí účinky (např. ztlustění epifyzárních štěrbin, léze na řezácích) většinou spojené s mechanismem účinku nintedanibu (tedy inhibice VEGFR-2). Tyto změny jsou známy i u jiných VEGFR-2 inhibitorů a mohou být považovány za skupinový účinek.

Ve studiích toxicity s jinými živočichy než hlodavci byl pozorován průjem a zvracení spojené se snížením příjmu potravy a ztrátou tělesné hmotnosti.

U potkanů, psů a opic druhu Cynomolgus nebyl zjištěn nárůst hladin jaterních enzymů. Mírné zvýšení hladin jaterních enzymů, které nebylo spojeno se závažnými nežádoucími účinky, jako je průjem, bylo zjištěno pouze u opic druhu Rhesus.

#### Reprodukční toxicita

U potkanů byly embryofetální úmrtnost a teratogenní účinky pozorovány při hladinách expozice nižších než je expozice u člověka při maximální doporučené humánní dávce (MRHD) 150 mg dvakrát denně. Účinky na vývoj axiálního skeletu a na vývoj velkých cév byly rovněž zaznamenány při subterapeutických hladinách expozice.

U králíků byly embryofetální úmrtnost a teratogenní účinky pozorovány při expozici přibližně 3krát vyšší než u MRHD, ale nejednoznačné účinky na embryofetální vývoj axiálního skeletu a srdce byly zaznamenány již při expozici nižší než MRHD, tedy 150 mg dvakrát denně.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů byly účinky na pre- a postnatální vývoj pozorovány při expozici nižší než MRHD.

Studie samčí fertility a časného embryonálního vývoje až do nidace u potkanů neprokázala účinky na samčí reprodukční soustavu a samčí fertilitu.

U potkanů byly malé dávky radioaktivně značeného nintedanibu nebo jeho metabolitů vyloučeny do mléka ( $\leq 0,5$  % podané dávky).

Dvouleté studie kancerogenity u myši a potkanů nepřinesly žádné důkazy o kancerogenním potenciálu nintedanibu.

Studie genotoxicity nenaznačily žádný mutagenní potenciál nintedanibu.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

#### Obsah tobolky

střední nasycené triacylglyceroly  
tvrdý tuk

sójový lecithin (E 322)

#### Obal tobolky

želatina

glycerol 85%

oxid titaničitý (E 171)

červený oxid železitý (E 172)

žlutý oxid železitý (E 172)

#### Potiskový inkoust

šelak

černý oxid železitý (E 172)

propylenglykol (E 1520)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchování**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Ofev 100 mg měkké tobolky/přípravek Ofev 150 mg měkké tobolky je k dispozici v následujících baleních:

- 30 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových Al/Al blistrech
- 60 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových Al/Al blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. ledna 2015

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ofev 100 mg měkké tobolky  
nintedanibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje nintedanibum 100 mg (ve formě nintedanibi esilas).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin. Další informace viz příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 x 1 měkká tobolka  
60 x 1 měkká tobolka

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ofev 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

Krabička

### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Ofev 150 mg měkké tobolky  
nintedanibum

### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna tobolka obsahuje nintedanibum 150 mg (ve formě nintedanibi esilas).

### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje sójový lecithin. Další informace viz příbalová informace.

### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

30 x 1 měkká tobolka  
60 x 1 měkká tobolka

### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

### 8. POUŽITELNOST

EXP

### 9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ofev 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistr**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ofev 100 mg tobolky  
nintedanibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Před použitím neotvírejte.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH**

**Blistr**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ofev 150 mg tobolky  
nintedanibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Před použitím neotvírejte.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**



## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Ofev 100 mg měkké tobolky Nintedanibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Ofev a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ofev užívat
3. Jak se přípravek Ofev užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ofev uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Ofev a k čemu se používá

Přípravek Ofev obsahuje léčivou látku nintedanib a používá se k léčbě idiopatické plicní fibrózy (IPF).

IPF je stav, při kterém tkáň v plicích v průběhu času zbytnuje, tuhne a jizví se. Zjizvení následně omezuje schopnost přenášet kyslík z plic do krevního oběhu a začne být obtížné zhluboka dýchat. Přípravek Ofev pomáhá omezit jizvení a tuhnutí plic.

#### 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ofev užívat

##### Neužívejte přípravek Ofev:

- jestliže jste alergický(á) na nintedanib, arašídy nebo sóju nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ofev se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem,

- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) problémy s játry,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) problémy s ledvinami,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) problémy s krvácením,
- jestliže užíváte léčivé přípravky k ředění krve (jako je warfarin, fenprokumon nebo heparin) k prevenci tvorby krevních sraženin,
- jestliže užíváte pifrenidon, protože se tím může zvýšit riziko průjmu, pocitu na zvracení, zvracení a problémů s játry,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) problémy se srdcem (například srdeční příhodu),

- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) operaci. Nintedanib může ovlivnit způsob, jak se hojí rány. Léčba přípravkem Ofev proto obvykle bude na určitou dobu přerušena v případě, že máte být operován(a). Lékař rozhodne o tom, kdy bude léčba tímto přípravkem obnovena.

Na základě těchto informací může lékař provést některé krevní testy, například zkontrolovat funkci jater. Lékař s Vámi výsledky těchto testů prodiskutuje a rozhodne, zda můžete dostat přípravek Ofev.

Během užívání tohoto přípravku svého lékaře okamžitě informujte,

- jestliže dostanete průjem. Je důležité průjem včas léčit (viz bod 4);
- jestliže zvracíte nebo trpíte nevolností (pocit na zvracení);
- jestliže se u Vás objeví neobjasněné příznaky, jako je zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka), tmavá nebo hnědá moč (barvy čaje), bolest v pravé horní části břicha, budete krvácet častěji než obvykle či se Vám budou snadněji tvořit podlitiny nebo se budete cítit unaven(a); mohlo by se jednat o příznaky závažných problémů s játry;
- jestliže pociťujete silnou bolest břicha, máte horečku, zimnici, trpíte nevolností, zvracíte nebo máte napnuté břicho nebo se cítíte nafouklý(á), protože to by mohly být příznaky proděravění stěny trávicího traktu („gastrointestinální perforace“). Rovněž informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) žaludeční vředy nebo divertikulární nemoc (tvorba výrůstků v tlustém střevě) nebo jste souběžně léčen(a) protizánětlivými léky (nesteroidní přípravky, slouží k úlevě od bolesti a otoku) nebo steroidy (používají se proti zánětům a alergiím), protože tím se může toto riziko zvýšit.
- jestliže pociťujete bolest v končetině, nebo ji máte oteklou, zarudlou či teplou, protože to by mohly být příznaky krevní sraženiny v jedné z žil (druh krevní cévy);
- jestliže pociťujete tlak nebo bolest na hrudi, obvykle na levé straně těla, bolest šíje, čelisti, ramene nebo paže, rychlý srdeční tep, dušnost, pocit na zvracení nebo zvracení, protože to by mohly být příznaky srdeční příhody (infarktu);
- jestliže máte velké krvácení.

## **Děti a dospívající**

Děti a dospívající do 18 let věku nesmějí přípravek Ofev užívat.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Ofev**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a přípravků, které jste získal(a) bez lékařského předpisu.

Přípravek Ofev se může vzájemně ovlivňovat s některými jinými léčivými přípravky. Následující přípravky mohou zvyšovat hladiny nintedanibu v krvi a tak mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4):

- léčivý přípravek používaný k léčbě plísňových infekcí (ketokonazol)
- léčivý přípravek používaný k léčbě bakteriálních infekcí (erythromycin)
- léčivý přípravek, který ovlivňuje imunitní systém (cyklosporin)

Následující léčivé přípravky mohou snižovat hladiny nintedanibu v krvi, a tak mohou snižovat účinnost přípravku Ofev:

- antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy (rifampicin)
- léčivé přípravky používané k léčbě záchvatů křečí (karbamazepin, fenytoin)
- rostlinný přípravek k léčbě deprese (třezalka tečkovaná)

## **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Neužívejte tento přípravek během těhotenství, neboť může poškodit Vaše nenarozené dítě a způsobovat vrozené vady.

Ženy, které mohou otěhotnět, musí v době, kdy užívají přípravek Ofev, a nejméně 3 měsíce po ukončení léčby, používat účinnou kombinaci antikoncepčních metod, včetně bariérových metod jako druhé formy antikoncepce. O pro Vás nejvhodnějších metodách antikoncepce se poraďte se svým lékařem.

Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka v případě, že během léčby přípravkem Ofev otěhotníte.

Během léčby přípravkem Ofev nekojte, protože existuje určité riziko poškození kojeného dítěte.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Ofev může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže se necítíte dobře, neměl(a) byste řídit ani obsluhovat stroje.

### **Přípravek Ofev obsahuje sójový lecithin**

Jestliže jste alergický(á) na sóju nebo arašídy, tento lék neužívejte (viz bod 2).

## **3. Jak se přípravek Ofev užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna 100mg tobolka dvakrát denně (celkem 200 mg denně). Tobolky užíjte s odstupem 12 hodin každý den přibližně ve stejnou dobu, například jednu tobolku ráno a jednu tobolku večer. To zajistí, že se v krevním oběhu udržuje stálé množství nintedanibu. Tobolky spolkněte celé s vodou, tobolky nežvýkejte ani nedrťte. Doporučuje se, abyste tobolky užíval(a) s jídlem, tedy během nebo těsně před nebo po jídle.

Neužívejte víc než doporučenou dávku dvě 100mg tobolky přípravku Ofev denně.

Jestliže doporučenou dávku dvou 100mg tobolek přípravku Ofev denně netolerujete (viz možné nežádoucí účinky v bodě 4), lékař Vás může instruovat, abyste přípravek přestal(a) užívat. Sám (sama) dávku nesnižujte ani léčbu neukončujte bez předchozí konzultace s lékařem.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Ofev, než jste měl(a)**

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ofev**

Jestliže jste zapomněl(a) užít předchozí dávku, neužívejte dvě tobolky najednou. Další 100mg dávku přípravku Ofev užíjte dle plánu v další plánovanou dobu doporučenou lékařem nebo lékárníkem.

### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ofev**

Nepřerušujte užívání přípravku Ofev bez toho, aniž byste se nejprve poradil(a) s lékařem. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) každý den po celou dobu, kdy Vám jej lékař předepisuje.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Musíte být obzvlášť obezřetný(á) v případě, že se u Vás v průběhu léčby přípravkem Ofev objeví následující nežádoucí účinky:

**Průjem** (velmi časté, může postihnout více než 1 z 10 lidí):

Průjem může vést k dehydrataci: ke ztrátě tekutin a důležitých solí (elektrolyty jako je sodík nebo draslík) z těla. Při prvních příznacích průjmu pijte velká množství vody a okamžitě kontaktujte svého lékaře. Co nejdříve začnete užívat vhodnou léčbu průjmu, například loperamid.

Během léčby tímto přípravkem byly pozorovány tyto další nežádoucí účinky:

*Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)*

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Abnormální výsledky jaterních testů.

*Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)*

- Zvracení
- Ztráta chuti k jídlu
- Pokles tělesné hmotnosti
- Krvácení
- Vyrážka

*Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)*

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Závažné problémy s játry
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Svědění
- Srdeční záchvat

*Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*

- Selhání ledvin

#### Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

#### 5. Jak přípravek Ofev uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte přípravek Ofev při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že blistr, ve kterém jsou tobolky umístěny, je otevřený nebo je tobolka poničená.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Ofev obsahuje**

- Léčivou látkou je nintedanibum. Jedna tobolka obsahuje nintedanibum 100 mg (ve formě nintedanibi esilas).
- Pomocnými látkami jsou:  
Obsah tobolky: Střední nasycené triacylglyceroly, tvrdý tuk, sójový lecithin (E 322)  
Obal tobolky: Želatina, glycerol 85%, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172)  
Potiskový inkoust: Šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520)

### **Jak přípravek Ofev vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Ofev 100 mg tobolky jsou neprůhledné, oválné, měkké želatinové tobolky broskvové barvy s černým potiskem na jedné straně - symbolem společnosti Boehringer Ingelheim a číslicí „100“.

K dispozici jsou dvě velikosti balení přípravku Ofev 100 mg tobolky:

- 30 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových hliníkových blistrech
- 60 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových hliníkových blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 37 473922

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 8900

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Ofev 150 mg měkké tobolky** Nintedanibum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Ofev a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ofev užívat
3. Jak se přípravek Ofev užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ofev uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Ofev a k čemu se používá**

Přípravek Ofev obsahuje léčivou látku nintedanib a používá se k léčbě idiopatické plicní fibrózy (IPF).

IPF je stav, při kterém tkáň v plicích v průběhu času zbytnuje, tuhne a jizví se. Zjizvení následně omezuje schopnost přenášet kyslík z plic do krevního oběhu a začne být obtížné zhluboka dýchat. Přípravek Ofev pomáhá omezit jizvení a tuhnutí plic.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ofev užívat**

##### **Neužívejte přípravek Ofev:**

- jestliže jste alergický(á) na nintedanib, arašidy nebo sóju nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

##### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Ofev se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem,

- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) problémy s játry,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) problémy s ledvinami,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) problémy s krvácením,
- jestliže užíváte léčivé přípravky k ředění krve (jako je warfarin, fenprokumon nebo heparin) k prevenci tvorby krevních sraženin,
- jestliže užíváte pifrenidon, protože se tím může zvýšit riziko průjmu, zvracení, pocitu na zvracení a problémů s játry,
- jestliže máte nebo jste někdy měl(a) problémy se srdcem (například srdeční příhodu),



- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) operaci. Nintedanib může ovlivnit způsob, jak se hojí rány. Léčba přípravkem Ofev proto obvykle bude na určitou dobu přerušena v případě, že máte být operován(a). Lékař rozhodne o tom, kdy bude léčba tímto přípravkem obnovena.

Na základě těchto informací může lékař provést některé krevní testy, například zkontrolovat funkci jater. Lékař s Vámi výsledky těchto testů prodiskutuje a rozhodne, zda můžete dostat přípravek Ofev.

Během užívání tohoto přípravku svého lékaře okamžitě informujte,

- jestliže dostanete průjem. Je důležité průjem včas léčit (viz bod 4);
- jestliže zvracíte nebo trpíte nevolností (pocit na zvracení);
- jestliže se u Vás objeví neobjasněné příznaky, jako je zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka), tmavá nebo hnědá moč (barvy čaje), bolest v pravé horní části břicha, budete krvácet častěji než obvykle či se Vám budou snadněji tvořit podlitiny nebo se budete cítit unaven(a); mohlo by se jednat o příznaky závažných problémů s játry;
- jestliže pociťujete silnou bolest břicha, máte horečku, zimnici, trpíte nevolností, zvracíte nebo máte napnuté břicho nebo se cítíte nafouklý(á), protože to by mohly být příznaky proděravění stěny trávicího traktu („gastrointestinální perforace“). Rovněž informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) žaludeční vředy nebo divertikulární nemoc (tvorba výrůstků v tlustém střevě) nebo jste souběžně léčen(a) protizánětlivými léky (nesteroidní přípravky, slouží k úlevě od bolesti a otoku) nebo steroidy (používají se proti zánětům a alergiím), protože tím se může toto riziko zvýšit.
- jestliže pociťujete bolest v končetině, nebo ji máte oteklou, zarudlou či teplou, protože to by mohly být příznaky krevní sraženiny v jedné z žil (druh krevní cévy);
- jestliže pociťujete tlak nebo bolest na hrudi, obvykle na levé straně těla, bolest šíje, čelistí, ramene nebo paže, rychlý srdeční tep, dušnost, pocit na zvracení nebo zvracení, protože to by mohly být příznaky srdeční příhody (infarktu);
- jestliže máte velké krvácení.

## **Děti a dospívající**

Děti a dospívající do 18 let věku nesmějí přípravek Ofev užívat.

## **Další léčivé přípravky a přípravek Ofev**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a přípravků, které jste získal(a) bez lékařského předpisu.

Přípravek Ofev se může vzájemně ovlivňovat s některými jinými léčivými přípravky. Následující přípravky mohou zvyšovat hladiny nintedanibu v krvi a tak mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4):

- léčivý přípravek používaný k léčbě plísňových infekcí (ketokonazol)
- léčivý přípravek používaný k léčbě bakteriálních infekcí (erytromycin)
- léčivý přípravek, který ovlivňuje imunitní systém (cyklosporin)

Následující léčivé přípravky mohou snižovat hladiny nintedanibu v krvi, a tak mohou snižovat účinnost přípravku Ofev:

- antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy (rifampicin)
- léčivé přípravky používané k léčbě záchvatů křečí (karbamazepin, fenytoin)
- rostlinný přípravek k léčbě deprese (třezalka tečkovaná)

## **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Neužívejte tento přípravek během těhotenství, neboť může poškodit ještě nenarozené dítě a způsobovat vrozené vady.

Ženy, které mohou otěhotnět, musí v době, kdy užívají přípravek Ofev, a nejméně 3 měsíce po ukončení léčby, používat účinnou kombinaci antikoncepčních metod, včetně bariérových metod jako druhé formy antikoncepce. O pro Vás nejvhodnějších metodách antikoncepce se poraďte se svým lékařem.

Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka v případě, že během léčby přípravkem Ofev otěhotníte.

Během léčby přípravkem Ofev nekojte, protože existuje určité riziko poškození kojeného dítěte.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Ofev může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže se necítíte dobře, neměl(a) byste řídit ani obsluhovat stroje.

### **Přípravek Ofev obsahuje sójový lecithin**

Jestliže jste alergický(á) na sóju nebo arašídy, tento lék neužívejte (viz bod 2).

## **3. Jak se přípravek Ofev užívá**

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka je jedna 150mg tobolka dvakrát denně (celkem 300 mg denně). Tobolky užíjte dvakrát denně s odstupem 12 hodin každý den přibližně ve stejnou dobu, například jednu tobolku ráno a jednu tobolku večer. To zajistí, že se v krevním oběhu udržuje stálé množství nintedanibu. Tobolky spolkněte celé s vodou, tobolky nežvýkejte ani nedrťte. Doporučuje se, abyste tobolky užíval(a) s jídlem, tedy během nebo těsně před nebo po jídle.

Neužívejte víc než doporučenou dávku dvě 150mg tobolky přípravku Ofev denně.

Jestliže doporučenou dávku dvou 150mg tobolek přípravku Ofev denně netolerujete (viz možné nežádoucí účinky v bodě 4), lékař Vám může denní dávku přípravku Ofev snížit. Sám (sama) dávku nesnižujte ani léčbu neukončujte bez předchozí konzultace s lékařem.

Lékař Vám může doporučenou dávku snížit na dvakrát 100 mg denně (celkem 200 mg denně). V takovém případě Vám lékař k léčbě předepíše přípravek Ofev 100 mg tobolky. Neužívejte víc než doporučenou dávku dvou 100 mg tobolek přípravku Ofev denně, pokud Vám byla denní dávka snížena na 200 mg denně.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Ofev, než jste měl(a)**

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ofev**

Jestliže jste zapomněl(a) užít předchozí dávku, neužívejte dvě tobolky najednou. Další 150mg dávku přípravku Ofev užíjte dle plánu v další plánovanou dobu doporučenou lékařem nebo lékárníkem.

## **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ofev**

Nepřerušujte užívání přípravku Ofev bez toho, aniž byste se nejprve poradil(a) s lékařem. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) každý den po celou dobu, kdy Vám jej lékař předepisuje.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Musíte být obzvlášť obezřetný(á) v případě, že se u Vás v průběhu léčby přípravkem Ofev objeví následující nežádoucí účinky:

**Průjem** (velmi časté, může postihnout více než 1 z 10 lidí):

Průjem může vést k dehydrataci: ke ztrátě tekutin a důležitých solí (elektrolyty jako je sodík nebo draslík) z těla. Při prvních příznacích průjmu pijte velká množství vody a okamžitě kontaktujte svého lékaře. Co nejdříve začněte užívat vhodnou léčbu průjmu, například loperamid.

Během léčby tímto přípravkem byly pozorovány tyto další nežádoucí účinky:

*Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)*

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Abnormální výsledky jaterních testů.

*Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)*

- Zvracení
- Ztráta chuti k jídlu
- Pokles tělesné hmotnosti
- Krvácení
- Vyrážka

*Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)*

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Závažné problémy s játry
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Svědění
- Srdeční záchvat

*Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*

- Selhání ledvin

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## 5. Jak přípravek Ofev uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte přípravek Ofev při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že blister, ve kterém jsou tablety umístěny, je otevřený nebo je tableta poničená.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## 6. Obsah balení a další informace

### Co přípravek Ofev obsahuje

- Léčivou látkou je nintedanibum. Jedna tableta obsahuje nintedanibum 150 mg (ve formě nintedanibi esilas).
- Pomocnými látkami jsou:
  - Obsah tablety: Střední nasycené triacylglyceroly, tvrdý tuk, sójový lecithin (E 322)
  - Obal tablety: Želatina, glycerol 85%, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172)
  - Potiskový inkoust: Šelak, černý oxid železitý (E 172), propylenglykol (E 1520)

### Jak přípravek Ofev vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Ofev 150 mg tablety jsou neprůhledné, oválné, měkké želatinové tablety hnědé barvy s černým potiskem na jedné straně - symbolem společnosti Boehringer Ingelheim a číslicí „150“.

K dispozici jsou dvě velikosti balení přípravku Ofev 150 mg tablety:

- 30 x 1 měkká tableta v perforovaných jednodávkových hliníkových blistrech
- 60 x 1 měkká tableta v perforovaných jednodávkových hliníkových blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Držitel rozhodnutí o registraci

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

### Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

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

**Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.