

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ofev 100 mg pehmekapslid

Ofev 150 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kapsel sisaldab 100 mg nintedaniibi (esilaadina).

Üks kapsel sisaldab 150 mg nintedaniibi (esilaadina).

Taedaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks kapsel sisaldab 1,2 mg sojaletsitiini.

Üks kapsel sisaldab 1,8 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel (kapsel)

Ofev 100 mg pehmekapslid on piklikud läbipaistmatud virsikuvärvi pehmed želatiinkapslid, mille ühele küljele on musta tiniga trükitud ettevõtte Boehringer Ingelheimi sümbol ja „100”.

Ofev 150 mg pehmekapslid on piklikud läbipaistmatud pruunid pehmed želatiinkapslid, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud ettevõtte Boehringer Ingelheimi sümbol ja „150”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ofev on näidustatud idiopaatilise kopsufibroosi raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Ofeviga tohib alustada idiopaatilise kopsufibroosi (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) diagnoosimise ja ravi kogemusega arst.

Annustamine

Soovitav annus on 150 mg nintedaniibi kaks korda ööpäevas, manustatuna ligikaudu 12-tunnise vahega.

Annust 100 mg kaks korda ööpäevas soovitatakse kasutada ainult nendel patsientidel, kes ei talu annust 150 mg kaks korda ööpäevas.

Kui võtmiskord jääb vahele, tuleb järgmine soovitatav annus sisse võtta järgmisel võtmiskorral. Kui annus jääb vahele, ei tohi patsient võtta lisaannust. Soovitatavat maksimaalset ööpäevast annust – 300 mg – ei tohi ületada.

Annuse kohandamine

Peale vajadusel kasutatava sümptomaatilise ravi võib Ofevi kõrvaltoimete (vt lõigud 4.4 ja 4.8) ravi hõlmata ka annuse vähendamist ja ravi ajutist katkestamist, kuni spetsiifiline kõrvaltoime on

taandunud sel määral, et raviga on võimalik jätkata. Ravi Ofeviga võib jätkata täisannuses (150 mg kaks korda ööpäevas) või vähendatud annuses (100 mg kaks korda ööpäevas). Kui patsient ei talu annust 100 mg kaks korda ööpäevas, tuleb ravi Ofeviga lõpetada.

Kui ravi katkestati aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) võialaniini aminotransferaasi (ALAT) väärtuse suurenemise tõttu > 3 korda üle normi ülempiiri, võib pärast aminotransferaaside väärtuste alanemist algväärtuseni ravi Ofeviga uuesti alustada vähendatud annuses (100 mg kaks korda ööpäevas), mida seejärel võib suurendada täisannuseni (150 mg kaks korda ööpäevas) (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65-aastased)

Eakatel patsientidel ei täheldatud üldisi erinevusi ohutuses ja efektiivsuses. Patsiendi vanusega seoses pole *a priori* annuse kohandamine vajalik. ≥ 75-aastastel patsientidel võib annuse vähendamise vajadus kõrvaltoimete ohjamiseks olla tõenäolisem (vt lõik 5.2).

Neerupuudulikkus

Neerude kaudu eritatakse vähem kui 1% nintedaniibi üksikannusest (vt lõik 5.2). Algannuse kohandamine kerge kuni keskmise neerupuudulikkusega patsientidel ei ole vajalik. Raske neerupuudulikkusega (kreatiniini kliirens < 30 ml/min) patsientidel ei ole nintedaniibi ohutust, efektiivsust ja farmakokineetikat uuritud.

Maksapuudulikkus

Nintedaniib eritatakse peamiselt sapi/rooja kaudu (> 90%). Ekspositsioon on suurenenud maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh staadium A, Child-Pugh staadium B; vt lõik 5.2). Kerge maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh staadium A) on Ofevi soovitatav annus 100 mg kaks korda ööpäevas, manustatuna ligikaudu 12-tunniste intervallidega. Kerge maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh staadium A) tuleb kõrvaltoimete ravimiseks kaaluda ravi katkestamist või lõpetamist. Nintedaniibi ohutust ja efektiivsust Child-Pugh staadiumitena B ja C maksapuudulikkusega patsientidel ei ole uuritud. Mõõduka (Child-Pugh järgi staadium B) ja raske (Child-Pugh järgi staadium C) maksapuudulikkusega patsientidel ei ole ravi Ofeviga soovitatav (vt lõik 5.2).

Lapsed

Ofevi ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ofev on suukaudseks kasutamiseks. Kapslid tuleb sisse võtta koos toiduga ja alla neelata tervelt koos veega. Kapsleid ei tohi närida ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus nintedaniibi, maapähklite, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seedetrakti häired

Kõhulahtisus

Uuringutes IMPULSIS (vt lõik 5.1) oli kõhulahtisus kõige sagedasem seedetrakti kõrvaltoime, mida esines 62,4% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 18,4% platseeboga ravitud patsientidest (vt lõik 4.8). Enamikel patsientidel oli see kõrvaltoime kerge kuni mõõduka intensiivsusega ja esines esimese 3 ravikuu jooksul. Kliinilistes uuringutes oli kõhulahtisuse tõttu vaja annust vähendada 10,7% patsientidest ja nintedaniibravi ära jätta 4,4% patsientidest.

Turuletulekujärgselt on teatatud rasketest kõhulahtisuse juhtudest, mis lõppesid dehüdratsiooni ja elektrolüütide tasakaaluhäiretega. Patsiente tuleb alates esimestest nähtudest ravida küllaldase

vedeliku ja kõhulahtisusevastaste ravimitega, näiteks loperamiidiga, ja vajalik võib olla ravi katkestamine. Ravi Ofeviga võib jätkata vähendatud annuses (100 mg kaks korda ööpäevas) või täisannuses (150 mg kaks korda ööpäevas). Raske kõhulahtisuse püsimisel, vaatamata sümptomaatilisele ravile, tuleb ravi Ofeviga lõpetada.

Iiveldus ja oksendamine

Iiveldus ja oksendamine olid sageli esinevad seedetrakti kõrvaltoimed (vt lõik 4.8). Enamikel patsientidel olid iiveldus ja oksendamine kerge kuni mõõduka intensiivsusega. Iivelduse tõttu oli vaja nintedaniibravi lõpetada 2,0% patsientidest. Oksendamise tõttu oli vaja nintedaniibravi lõpetada 0,8% patsientidest.

Kui sümptomid püsivad vaatamata asjakohasele toetavale ravile (kaasa arvatud antiemeetiline ravi), võib olla vajalik annuse vähendamine või ravi katkestamine. Ravi võib jätkata vähendatud annuses (100 mg kaks korda ööpäevas) või täisannuses (150 mg kaks korda ööpäevas). Raskete sümptomite püsimisel tuleb ravi Ofeviga lõpetada.

Maksafunktsioon

Ofevi ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud mõõduka (Child-Pugh staadium B) ja raske (Child-Pugh staadium C) maksapuudulikkusega patsientidel. Seega ei ole nendel patsientidel ravi Ofeviga soovitatav (vt lõik 4.2). Ekspositsiooni suurenemise tõttu võib kõrvaltoimete risk olla suurenenud kerge maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh staadium A). Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsiente (Child-Pugh staadium A) tuleb ravida Ofevi vähendatud annusega (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Nintedaniibravi korral on täheldatud ravimist tingitud maksakahjustusi, sh raskeid, letaalse lõppega maksakahjustusi. Enamik maksaga seotud kõrvalnähtudest ilmneb esimese kolme ravikuu jooksul, seega tuleb maksa transaminaasi aktiivsust ja bilirubiini sisaldust kontrollida enne ravi alustamist Ofeviga ja esimese ravikuu jooksul. Seejärel tuleb patsiente regulaarselt jälgida järgmise kahe ravikuu jooksul ning seejärel perioodiliselt (näiteks patsiendi igal visiidil) või vastavalt kliinilisele vajadusele.

Maksaensüümide (ALAT, ASAT, ALP, gammaglutamüüli transferaas (GGT)) ja bilirubiini väärtuste suurenemised olid enamikel juhtudel pärast annuse vähendamist või ravi katkestamist pöörduvad. Kui tuvastatakse transferaaside (ASAT või ALAT) aktiivsuse suurenemine > 3 korda üle normi ülempiiri, on soovitatav Ofevi annust vähendada või ravi katkestada ning patsienti tähelepanelikult jälgida. Kui transferaaside aktiivsus langeb tagasi algväärtuseni, võib ravi Ofeviga jätkata täisannuses (150 mg kaks korda ööpäevas) või vähendatud annuses (100 mg kaks korda ööpäevas), mida seejärel võib uuesti suurendada täisannuseni (vt lõik 4.2). Kui maksafunktsiooni näitajate aktiivsuse tõus on seotud maksakahjustuse kliiniliste tunnuste või sümptomitega, näiteks ikterusega, tuleb ravi Ofeviga püsivalt lõpetada. Patsienti tuleb uurida maksaensüümide aktiivsuse suurenemise muude põhjuste suhtes.

Väikese kehakaaluga patsientidel (< 65 kg), Aasia päritolu ja naissoost patsientidel on maksaensüümide aktiivsuse suurenemise risk suurem. Nintedaniibi ekspositsioon suurenes lineaarselt lähtuvalt patsiendi vanusest, mis võib suurendada ka maksaensüümide aktiivsuse suurenemise riski (vt lõik 5.2). Nende riskiteguritega patsiente soovatakse tähelepanelikult jälgida.

Neerufunktsioon

Nintedaniibi kasutamisel on teatatud neerukahjustuse/-puudulikkuse juhtudest, mis mõnel juhul olid letaalse lõppega (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb nintedaniibravi ajal jälgida, erilist tähelepanu tuleb pöörata patsientidele, kellel esinevad neerukahjustuse/-puudulikkuse riskitegurid. Neerukahjustuse/-puudulikkuse korral tuleb kaaluda ravi kohandamist (vt lõik 4.2 „Annuse kohandamine“).

Verejooks

Vaskulaarse endoteeli kasvufaktori retseptori (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) inhibeerimist võib seostada verejooksuriski suurenemisega. Ofevi INPULSIS-uuringutes oli verejookse kogenud patsientide osakaal veidi suurem Ofevi rühmas (10,3%) kui platseeborühmas (7,8%). Kõige sagedasem verejooks oli mitte-raske ninaverejooks. Raskeid verejookse esines kahes ravirühmas ühesuguse väikese esinemissagedusega (platseebo: 1,4%; Ofev: 1,3%).

INPULSIS-uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel on teada veritsusrisk, sealhulgas veritsuste päriliku eelsoodumusega patsiendid või täisannuses antikoagulantravi saavad patsiendid. Turuletulekujärgselt on teatatud mitte-tõsistest ja tõsistest verejooksujuhtudest, sh surmaga lõppenud juhtudest (nii patsientidel, kes said kui ka patsientidel, kes ei saanud samaaegselt hüübimisvastast ravi või muid ravimeid, mis võivad veritsust esile kutsuda). Seega tohib neid patsiente ravida Ofeviga ainult siis, kui eeldatav kasu ületab võimaliku riski. Turuletulekujärgsed verejooksujuhud hõlmavad muu hulgas, kuid mitte ainult, seedetrakti, respiratoorset süsteemi ja kesknärvisüsteemi. Kõige sagedamini esineb verejookse seedetraktis.

Arteriaalne trombemboolia

INPULSIS-uuringutes jäeti välja patsiendid, kellel oli hiljuti esinenud müokardiinfarkt või insult. Arteriaalsest trombembooliast teatati harva: platseeborühmas 0,7% patsientidest ja nintedaniibi rühmas 2,5% patsientidest. Kuigi südame isheemiatõvele viitavate kõrvaltoimete osakaal oli nintedaniibi ja platseeborühmade ühetaoline, oli müokardiinfarktide esinemise osakaal nintedaniibi rühmas suurem (1,6%) kui platseeborühmas (0,5%). Suurema kardiovaskulaarse riskiga patsientide, sealhulgas teadaoleva koronaarhaigusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Ägeda müokardiisheemia tunnuste või sümptomitega patsientidel tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Venoosne trombemboolia

INPULSIS-uuringutes ei täheldatud nintedaniibiga ravitud patsientidel venoosse trombemboolia riski suurenemist. Lähtuvalt nintedaniibi toimemehhanismist võib patsientidel olla suurem trombembooliate tekkerisk.

Seedetrakti perforatsioonid

INPULSIS-uuringutes oli perforatsiooni esinemissagedus mõlema ravirühma patsientidel väga väike: 0% platseeborühmas ja 0,3% Ofevi rühmas (kahel patsiendil). Lähtuvalt nintedaniibi toimemehhanismist võib patsientidel olla suurem seedetrakti perforatsioonide tekkerisk. Turuletulekujärgselt on teatatud seedetrakti perforatsiooni juhtudest, millest mõned olid letaalse lõppega. Eriline ettevaatus on vajalik varasema kõhuõõneoperatsiooniga, peptilise haavandi või divertikuloosi anamneesiga või samaaegselt kortikosteroidide või MSPVA-sid saavate patsientide ravimisel. Ravi Ofeviga tohib alustada mitte varem kui 4 nädalat pärast kõhuõõneoperatsiooni. Patsientidel, kellel tekib seedetrakti perforatsioon, tuleb ravi Ofeviga püsivalt katkestada.

Hüpertensioon

Ofevi manustamine võib tõsta vererõhku. Süsteemset vererõhku tuleb mõõta regulaarselt ja vastavalt kliinilisele vajadusele.

Haavaparanemishäired

INPULSIS-uuringutes ei täheldatud haavaparanemishäirete esinemissageduse suurenemist. Toimemehhanismile tuginedes võib nintedaniib takistada haava paranemist. Spetsiifilisi uuringuid nintedaniibi toime kohta haavaparanemisele ei ole tehtud. Ravi Ofeviga tuleb seega alustada või – perioperatiivse probleemide korral – jätkata ainult siis, kui haav on kliinilise hinnangu kohaselt küllaldaselt paranenud.

Manustamine koos pirfenidooniga

Spetsiifilises farmakokineetika uuringus uuriti nintedaniibi ja pirfenidooni samaaegset kasutamist IPF-iga patsientidel. Selle tulemuste põhjal puuduvad tõendid olulise farmakokineetilise koostoime kohta nintedaniibi ja pirfenidooni koosmanustamisel (vt lõik 5.2). Lisaandmed IV faasi uuringust INJOURNEY, milles Ofevi manustati 150 mg kaks korda ööpäevas ja sellele lisaks pirfenidooni 12 nädala vältel, on esitatud lõigus 5.1. Kuna patsientide arv oli piiratud, tuvastati selles uuringus

ainult kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ja selle käigus ilmnes seedetrakti kõrvaltoimete sagenemine ja kalduvus maksaga seotud kõrvaltoimete sagenemisele. Võttes arvesse mõlema ravimpreparaadi ohutusprofiilide sarnasust, võib eeldada nende võimendavat toimet üksteise kõrvaltoimetele, sh seedetrakti ja maksaga seotud kõrvaltoimetele. Samaaegse pirfenidoonravi kasu/riski suhe ei ole tõestatud.

Toime QT intervallile

Nintedaniibi kliinilise uuringu programmis QT intervalli pikenemist ei täheldatud (lõik 5.1). Mõned teised türosiinkinaasi inhibiitorid avaldavad teadaolevalt toimet QT intervallile, seega tuleb olla ettevaatlik nintedaniibi manustamisel QTc intervalli pikenemise riskiga patsientidele.

Allergilised reaktsioonid

Sojatooted põhjustavad sojaallergiaga patsientidel allergilisi reaktsioone, sealhulgas rasket anafülaksiat. Maapähklivalgu allergiaga patsientidel on suurem risk rasketeks reaktsioonideks sojatoodete suhtes.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

P-gükoproteiin (P-gp)

Nintedaniib on P-gp substraat (vt lõik 5.2). Spetsiaalses ravimi koostoimete uuringus suurendas tugeva P-gp inhibiitori ketokonasooli samaaegne manustamine nintedaniibi ekspositsiooni AUC alusel 1,61 korda ja C_{max} alusel 1,83 korda. Tugeva P-gp indutseerija rifampitsiiniga tehtud ravimite koostoimete uuringus vähendas nintedaniibi manustamine koos rifampitsiiniga nintedaniibi ekspositsiooni AUC alusel 50,3% ja C_{max} alusel 60,3% võrreldes ainult nintedaniibi manustamisega. Ofeviga koosmanustamisel võivad tugevad P-gp inhibiitorid (nt ketokonasool, erütromütsiin või tsüklosporiin) suurendada nintedaniibi plasmakontsentratsiooni. Sellistel juhtudel tuleb patsienti tähelepanelikult jälgida nintedaniibi taluvuse osas. Kõrvaltoimete raviks võib olla vajalik Ofeviga ravi katkestamine, annuse vähendamine või ravi lõpetamine (vt lõik 4.2).

Tugevad P-gp indutseerijad (nt rifampitsiin, karbamasepiin, fenütoiin ja naistepuna) võivad vähendada nintedaniibi plasmakontsentratsiooni. Kaaluma peab koosmanustamiseks sellise ravimi valimist, millel P-gp indutseerimise võime puudub või on minimaalne.

Tsütokroomi (CYP) ensüümid

Ainult väike osa nintedaniibi biotransformatsioonist toimus CYP ainevahetusradade kaudu. Nintedaniib ja selle metaboliidid, vaba happefragment BIBF 1202 ja selle glükuroniid BIBF 1202-glükuroniid, ei pärssinud ega indutseerinud prekliinilistes uuringutes CYP-ensüüme (vt lõik 5.2). Seega peetakse CYP-metabolismil põhinevat ravimite koostoimet nintedaniibiga vähetõenäoliseks.

Manustamine koos teiste ravimitega

Nintedaniibi võimalikke koostoimeid hormonaalsete kontratseptiividega ei ole uuritud.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / kontratseptsioon

Nintedaniib võib inimestel põhjustada kahjulikku toimet lootele (vt lõik 5.3). Fertiilses eas naistel tuleb soovitada vältida rasestumist Ofev-ravi ajal. Neile tuleb soovitada piisava kontratseptsiooni kasutamist nii ravi ajal kui ka vähemalt 3 kuud pärast Ofevi viimase annuse võtmist. Kuna nintedaniibi toimet hormonaalsete kontratseptiivide metabolismile ja efektiivsusele ei ole uuritud, tuleb raseduse vältimiseks kasutada teise kontratseptsioonimeetodina barjäärimeetodit.

Rasedus

Ofevi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad, kuid selle toimeainega tehtud prekliinilised loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Kuna nintedaniib võib ka inimestel lootekahjustusi põhjustada, ei tohi seda raseduse ajal kasutada.

Naispatsientidele tuleb soovitada, et nad teavitaksid oma arsti või apteekrit, kui nad Ofev-ravi ajal rasestuvad.

Kui patsient rasestub Ofev-ravi ajal, tuleb patsienti teavitada potentsiaalsest riskist lootele. Kaaluda tuleb Ofev-ravi lõpetamist.

Imetamine

Andmed nintedaniibi ja selle metaboliitide eritamise kohta inimese rinnapiima puuduvad. Prekliinilised uuringud näitasid, et imetavate rottide piima eritati väike osa nintedaniibi ja selle metaboliite ($\leq 0,5\%$ manustatud annusest). Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Ofev-ravi ajal.

Fertiilsus

Prekliiniliste andmete alusel puuduvad tõendid meeste fertiilsuse kahjustuste kohta (vt lõik 5.3). Subkroonilise ja kroonilise toksilisuse uuringutes ei leitud tõendeid emaste rottide viljakuse kahjustamise kohta sellise süsteemse ekspositsioonitaseme juures, mis on võrreldav inimestele soovitatava maksimaalse annusega 150 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ofev mõjutab kergelt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsientidel tuleb soovitada Ofev-ravi ajal olla autojuhtimise või masinate käsitlemise ajal ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Nintedaniibi on kliinilistes uuringutes uuritud 1529 IPF-iga patsiendil. Alljärgnevalt esitatud ohutusandmed põhinevad kahel III faasi topelpimedal randomiseeritud platseebokontrolliga uuringul, milles 52 nädala jooksul võrreldi 1061 patsiendil nintedaniibravi annuses 150 mg kaks korda ööpäevas platseeboga (INPULSIS-1 ja INPULSIS-2), ning turuletulekujärgse perioodi jooksul täheldatud andmeil.

Nintedaniibi kasutamisega seoses kõige sagedamini esinevate kõrvaltoimete hulka kuulusid muuhulgas kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine, kõhuvalu, söögiisu vähenemine, kehakaalu langus ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.

Teavet valitud kõrvaltoimete ohjamise kohta lugege ka lõigust 4.4.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Alltoodud tabelis on esitatud kokkuvõtte kõrvaltoimetest MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kategooriate kaupa.

Tabelis 1 on kokkuvõtlikult esitatud andmed kahe 52-nädalase III faasi platseebokontrolliga kliinilise uuringu või turuletulekujärgse perioodi jooksul nintedaniibi rühmades (638 patsienti) teatatud kõrvaltoimete esinemissageduste kohta.

Esinemissageduste kategooriad on määratletud alljärgnevalt:

väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed esitatud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimete kokkuvõte sageduskategooria järgi.

Esinemissagedus	Väga sage ($\geq 1/10$)	Sage ($\geq 1/100, < 1/10$)	Aeg-ajalt ($\geq 1/1000,$ $< 1/100$)	Teadmata
Organsüsteemi klass				
Vere ja lümfisüsteemi häired			trombotsütopeenia	
Ainevahetus- ja toitumishäired		kehakaalu langus, isu vähenemine	dehüdratsioon	
Südame häired			müokardiinfarkt	
Vaskulaarsed häired		verejooks (vt lõik 4.4)	hüpertensioon	
Seedetrakti häired	kõhulahtisus, iiveldus, kõhuvalu	oksendamine	pankreatiit	
Maksa ja sapiteede häired	maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine, aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine, gamma-glutamültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine	ravimitest tingitud maksakahjustus, hüperbilirubineemia, vere aluselise fosfataasi (ALP) aktiivsuse suurenemine	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Lööve	Pruritus	
Neerude ja kuseteede häired				Neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõhulahtisus

Kõhulahtisusest teatati 62,4% nintedaniibiga ravitud patsientidest. Raskest kõhulahtisusest teatati 3,3% nintedaniibiga ravitud patsientidest. Enam kui 2/3 kõhulahtisusega patsientidest teatas kõhulahtisuse tekkest juba esimese kolme ravikuu jooksul. Kõhulahtisuse tõttu oli vaja ravi püsivalt lõpetada 4,4% patsientidest; teistel oli võimalik sümptomeid leevendada kõhulahtisusevastase ravi, annuse vähendamise või ravi katkestamisega (vt lõik 4.4).

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest (vt lõik 4.4) teatati 13,6% nintedaniibiga ravitud patsientidest. Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine oli pöörduv ega olnud seotud kliiniliselt väljendunud maksahaigusega.

Lisateavet patsientide erirühmade, kõhulahtisuse ja maksaensüümide aktiivsuse suurenemise puhul soovitatavate abinõude ja annuse kohandamise kohta lugege lisaks vastavalt lõikudest 4.4 ja 4.2.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Ofevi üleannustamise vastu puudub spetsiifiline antidoot või ravi. Onkoloogilise raviprogrammi raames said kaks patsienti kuni kaheksa päeva jooksul üledoosi maksimaalselt 600 mg kaks korda ööpäevas. Täheldatud kõrvaltoimed ühtisid nintedaniibi teadaoleva ohutusprofiiliga, s.t esinesid maksaensüümide aktiivsuse suurenemine ja seedetrakti sümptomid. Mõlemad patsiendid taastusid nendest kõrvaltoimetest. INPULSIS-uuringutes oli ühe patsiendi ekspositsioon juhuslikult 600 mg ööpäevas kokku 21 päeva jooksul. Esines mitte-raske kõrvaltoime (nasofarüingiit), mis lahenes ebaõige annustamisperioodi jooksul. Teisi teatatud kõrvaltoimeid selle perioodi jooksul ei tekkinud. Üleannustamise korral tuleb ravi katkestada ja vajadusest lähtuvalt kasutada üldisi toetavaid abinõusid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: teised kasvajakvastased ained, proteiini kinaasi inhibiitorid, ATC-kood: L01XE31

Toimemehhanism

Nintedaniib on väikesemolekuliline türosiinkinaasi inhibiitor, toimides muuhulgas trombotsüütidest pärineva kasvufaktori retseptoritesse (PDGFR) α ja β ja fibroblastide kasvufaktori retseptoritesse (FGFR) 1-3 ja VEGFR 1-3. Nintedaniib seondub konkureerivalt nende retseptorite adenosinotriifosfaadi (ATP-d) seondumiskohaga ja blokeerib rakusisese signaaliraja. Peale selle inhibeerib nintedaniib Flt-3 (Fms-sarnast valgu türosiinkinaasi), Lck (lümfootsüüdispetsiifilist valgu türosiinkinaasi), Lyn (valgu türosiinkinaasi lyn) ja Src (pro-onkogeeni valgu türosiinkinaasi src) kinaase.

Farmakodünaamilised toimed

Nintedaniib inhibeerib FGFR-i ja PDGFR-i signaalikaskaadide, millel on kriitiline roll kopsu fibroblastide/müofibroblastide – idiopaatilise kopsufibroosi patoloogiliste protsesside baasrakkude – proliferatsioonis, migratsioonis ja diferentseerumises, aktivatsiooni. Nintedaniibist tingitud VEGFR-i inhibeerimise ja nintedaniibi antiangiogeense toime potentsiaalne mõju IPF-i patoloogiale ei ole hetkel täielikult selge. Kopsufibroosi prekliinilistes haigusmudelites on nintedaniibil tugev antifibrootiline ja põletikuvastane toime. Nintedaniib inhibeerib IPF-iga patsientidel inimese kopsu fibroblastide proliferatsiooni, migratsiooni ja müofibroblastideks transformeerumist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Nintedaniibi kliinilist efektiivsust on IPF-iga patsientidel uuritud kahes identse ülesehitusega III faasi topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus (INPULSIS-1 (1199.32) ja INPULSIS-2 (1199.34)). Uuringutest jäeti välja patsiendid, kelle FVC algväärtus oli < 50% eeldatavast või kelle süsinikmonooksiidi diffusioonikapatsiteedi näitaja (hemoglobiini suhtes korrigeeritud DLCO) algväärtus oli < 30% eeldatavast. Patsiendid randomiseeriti suhtes 3:2 kahte rühma: kas 52 nädalat kestev Ofev-ravi 150 mg kaks korda ööpäevas või platseebo kaks korda ööpäevas.

Esmane tulemusnäitaja oli forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) vähenemise määr aastas. Peamised teisesed tulemusnäitajad olid Saint George'i hingamisküsimustiku (SGRQ, *Saint George's Respiratory Questionnaire*) koguskoori muutus 52 nädalal võrreldes algväärtusega ja aeg esimese akuutse IPF-i ägenemiseni.

FVC vähenemise määr aastas

FVC (milliliitrites) vähenemise määr aastas oli nintedaniibi saanud patsientidel oluliselt väiksem kui platseebot saanud patsientidel. Ravitoime oli ühetaoline mõlemas uuringus. Uuringutulemused eraldi ja koondandmetena vt tabel 2.

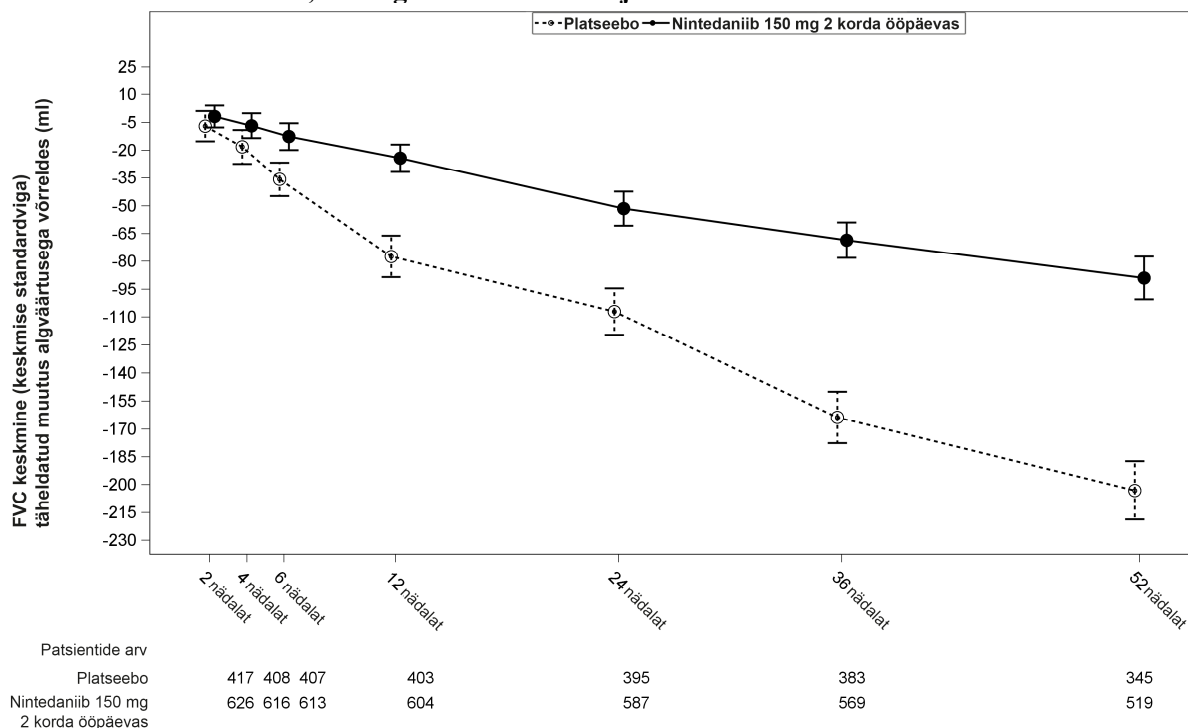
Tabel 2. FVC (ml) vähenemise määr aastast INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 uuringutes ning uuringute koondandmed ravitud patsientidel.

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 Koondandmed	
	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
Vähenemise määr ¹ (SE) 52 nädala jooksul	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Võrdlus platseeboga						
Erinevus ¹		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-väärtus		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Hinnatud juhusliku koefitsiendi regressioonimudeli põhjal. CI (<i>confidence interval</i>): usaldusvahemik						

Nintedaniibi toime stabiilsus FVC aastase vähenemise määra vähendamisel leidis kinnitust kõigis eelnevalt määratletud tundlikkuse analüüsides. Puuduolevate andmetega patsientidel eeldatakse primaarse analüüsi tegemisel, et FVC vähenemine pärast viimast täheldatud väärtust on sarnane sama ravirühma teistel patsientidel esineva vähenemisega. Tundlikkuse analüüsis, milles eeldati, et 52. nädalal puuduolevate andmetega patsientidel oli FVC vähenemine pärast viimast täheldatud väärtust sama nagu kõigil platseeborühma patsientidel, oli näitajate vähenemise iga-aastane kohandatud erinevus nintedaniibi ja platseeborühmade vahel INPULSIS-1 uuringus 113,9 ml aastast (95% CI 69,2; 158,5) ja INPULSIS-2 uuringus 83,3 ml aastast (95% CI 37,6; 129,0).

Peale selle täheldati sarnaseid toimeid ka teiste kopsufunktsiooni tulemusnäitajate osas – näiteks FVC muutus 52. nädalal võrreldes algväärtusega ja FVC osas reageerijate analüüsid, mis veelgi tõestavad nintedaniibi toimet haiguse progressiooni aeglustamisel. Muutuste kulg algväärtusega võrreldes on esitatud mõlema ravirühma kohta uuringute INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondanalüüsi alusel joonisel 1.

Joonis 1. Keskmise (SEM) täheldatud FVC muutus (ml) aja jooksul algväärtusega võrreldes, uuringute INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed.



bid = kaks korda ööpäevas

FVC osas reageerijate analüüs

Mõlemas INPULSIS-uuringus oli FVC osas reageerijate – määratletud kui patsiendid, kellel eeldatava FVC % väärtuse absoluutne vähenemine ei olnud suurem kui 5% (läviväärtus, mis näitab IPF-ist tingitud suremusrisi suurenemist) – osakaal oli nintedaniibi rühmas oluliselt suurem kui platseeborühmas. Sarnaseid tulemusi täheldati ka analüüsides, milles kasutati konservatiivset, 10%-list läviväärtust. Uuringutulemused eraldi ja koondandmetena vt tabel 3.

Tabel 3. FVC osas reageerijate osakaal 52. nädalal uuringutes INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 ja koondandmete alusel – ravitud patsiendid

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
5% läviväärtus						
FVC osas reageerijate arv (%) ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Võrdlus platseeboga						
Riski suhe		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-väärtus ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10% läviväärtus						
FVC osas reageerijate arv (%) ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Võrdlus platseeboga						
Riski suhe		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-väärtus ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Reageerivad patsiendid on need, kellel ei olnud FVC absoluutne vähenemine rohkem kui 5% või rohkem kui 10% eeldatavast FVC % väärtusest, sõltuvalt kasutatavast lävest; hindamiseks kasutati FVC väärtust 52. nädalal.

² Tugineb logistilisel regressioonil.

Aeg progressioonini (eeldatava FVC % absoluutne vähenemine \geq 10% või surm)

Mõlemas INPULSIS uuringus oli progressiooni risk statistiliselt oluliselt väiksem nintedaniibiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga. Koondanalüüsis oli HR 0,60, mis näitab 40% progressiooniriski vähenemist nintedaniibiga ravitud patsientidel võrreldes platseeboga.

Tabel 4. Eeldatava FVC \geq 10% absoluutse vähenemise või surmajuhtumite esinemissagedus 52 nädala jooksul ja aeg progressioonini uuringutes INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 ja nende uuringute koondandmed – ravitud patsiendid

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas
Ohustatud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
Haigusnähtudega patsiendid, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Võrdlus platseeboga ¹						
p-väärtus ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Riski suhe ³		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)
¹ Tugineb kuni 372 päeva jooksul kogutud andmetel (52 nädalat +/- 7 päeva). ² Tugineb logaritmilisel astaktestil. ³ Tugineb Coxi regressioonimudelil.						

SGRQ koguskoori muutus 52. nädalal algväärtusega võrreldes

Tervisega seotud elukvaliteeti (HRQoL) mõõtvat SGRQ koguskoori analüüsiti 52. nädalal. Uuringus INPULSIS-2 oli platseebot saanud patsientidel suurem ravieelse SGRQ koguskoori suurenemine võrreldes nintedaniibi 150 mg kaks korda ööpäevas saanud patsientidega. HRQoL-i halvenemine oli nintedaniibi rühmas väiksem; ravirühmadevaheline erinevus oli statistiliselt oluline (-2,69; 95% CI: -4,95, -0,43; p = 0,0197).

Uuringus INPULSIS-1 oli ravieelse SGRQ koguskoori suurenemine 52. nädalal nintedaniibi ja platseebo rühmades omavahel võrreldav (ravirühmadevaheline erinevus: -0,05; 95% CI: -2,50, 2,40; p = 0,9657). INPULSIS-uuringute koondanalüüsi alusel oli ravieelse SGRQ koguskoori suurenemine 52. nädalal nintedaniibi rühmas (3,53) väiksem kui platseeborühmas (4,96) ning ravirühmadevaheline erinevus oli -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23; p = 0,0923). Üldiselt oli nintedaniibi SGRQ koguskoori alusel mõõdetud toime tervisega seotud elukvaliteedile tagasihoidlik, näidates platseeboga võrreldes väiksemat haiguse halvenemist.

Aeg esimese akuutse IPF-i ägenemiseni

Uuringus INPULSIS-2 oli esimese akuutse IPF-i ägenemise risk 52 nädala jooksul nintedaniibi saanud patsientidel oluliselt väiksem kui platseeborühmas; uuringus INPULSIS-1 ravirühmadevaheline erinevus puudus. INPULSIS-uuringute koondanalüüsi alusel täheldati nintedaniibi rühmas väiksemat esimese akuutse ägenemise riski võrreldes platseeboga. Uuringutulemused eraldi ja koondandmetena vt tabel 5.

Tabel 5. Akuutse IPF-i ägenemise esinemissagedus 52 nädala jooksul ja aeg esimese ägenemiseni, tuginedes uurija poolt teatatud kõrvaltoimetele uuringutes INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 ja koondandmetele – ravitud patsiendid

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas
Ohustatud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
Haigusnähtudega patsiendid, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Võrdlus platseeboga ¹						
p-väärtus ²		0,6728		0,0050		0,0823
Riski suhe ³		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)
¹ Tugineb kuni 372 päeva jooksul kogutud andmetel (52 nädalat +/- 7 päeva). ² Tugineb logaritmilisel astaktestil. ³ Tugineb Coxi regressioonimudelil.						

Kõik uurija poolt teatatud akuutse IPF-i ägenemise kõrvaltoimed kontrolliti üle pimemenetletud kontrollikomitee poolt. Koondandmetele tehti eelnevalt määratletud tundlikkuse analüüs, et hinnata aega esimese kinnitatud või kahtlustatud akuutse IPF-i ägenemise tekkeni. Vähemalt 1 kontrollitud, 52 nädala jooksul esinenud ägenemisega patsientidel esinenud ägenemise esinemissagedus oli nintedaniibi rühmas (1,9% patsientidest) väiksem kui platseeborühmas (5,7% patsientidest). Kontrollitud ägenemiste tekkeni kulunud aja analüüsimisel koondandmete alusel saadi tulemuseks riskisuhe (HR) 0,32 (95% CI 0,16, 0,65; p = 0,0010). See näitab, et esimese kinnitatud akuutse IPF-i ägenemise tekkerisk oli mis tahes ajahetkel nintedaniibi rühmas statistiliselt väiksem kui platseeborühmas.

Elulemuse analüüs

INPULSIS-uuringute elulemuse andmete eelnevalt määratletud koondanalüüsi alusel oli üldine suremus 52 nädala jooksul nintedaniibi rühmas (5,5% patsientidest) väiksem kui platseeborühmas (7,8% patsientidest). Surmani kulunud aja analüüsimisel saadi tulemuseks riskisuhe (HR) 0,70 (95% CI 0,43, 1,12; p = 0,1399). Elulemuse kõigi tulemusnäitajate (nt raviäegne suremus ja suremus respiratoorsetesse haigustesse) osas esines püsiv arvuline erinevus nintedaniibi kasuks.

Tabel 6. Kõigist põhjustest tingitud suremus 52 nädala jooksul uuringutes INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 ja koondandmete alusel – ravitud patsiendid

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 koondandmed	
	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas
Ohustatud patsientide arv	204	309	219	329	423	638
Haigusnähtudega patsiendid, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Võrdlus platseeboga ¹						
p-väärtus ²		0,2880		0,2995		0,1399
Riski suhe ³		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)
¹ Tugineb kuni 372 päeva jooksul kogutud andmetel (52 nädalat +/- 7 päeva). ² Tugineb logaritmilisel astaktestil. ³ Tugineb Coxi regressioonimudelil.						

Toetavad tõendid II faasi uuringust (1199.30) „Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas”

Täiendavaid tõendeid efektiivsuse kohta saadi topeltpimedast randomiseeritud platseebokontrolliga II faasi annuse määramise uuringust, mis hõlmas ka nintedaniibi 150 mg kaks korda ööpäevas manustatava annuse rühma.

Esmane tulemusnäitaja – FVC vähenemise kiirus 52 nädala jooksul – oli nintedaniibi rühmas (-0,060 l/aastas, N = 84) väiksem kui platseeborühmas (-0,190 l/a, N = 83). Ravirühmadevaheline hinnanguline erinevus oli 0,131 l/a (95% CI 0,027; 0,235). Ravirühmadevaheline erinevus oli nominaalselt statistiliselt oluline (p = 0,0136).

Ravieelse SGRQ koguskoori hinnanguline keskmine muutus oli 52. nädalal platseeborühmas 5,46, näidates tervisega seotud elukvaliteedi halvenemist, ja nintedaniibi rühmas -0,66, näidates stabiilset tervisega seotud elukvaliteeti. Hinnanguline keskmine erinevus oli nintedaniibi rühmas platseeboga võrreldes -6,12 (95% CI -10,57, -1,67; p = 0,0071).

Akuutsete IPF-i ägenemistega patsientide arv 52 nädala jooksul oli nintedaniibi rühmas väiksem (2,3%, N = 86) kui platseeborühmas (13,8%, N = 87). Nintedaniibi ja platseebo hinnanguline riskisuhe oli 0,16 (95% CI 0,04, 0,71; p = 0,0054).

Lisaandmed IV faasi uuringust INJOURNEY, milles Ofevi manustati 150 mg kaks korda ööpäevas ja pիրfenidooni sellele lisaks

Nintedaniibi ja pիրfenidooni samaaegset ravi on uuritud avatud randomiseeritud uuringus, kus 105 randomiseeritud patsiendile manustati 12 nädala jooksul nintedaniibi annuses 150 mg kaks korda ööpäevas koos pիրfenidooniga (tiitrituna annuseni 801 mg kolm korda ööpäevas) või ainult nintedaniibi annuses 150 mg kaks korda ööpäevas. Esmane tulemusnäitaja oli seedetrakti kõrvaltoimetega patsientide osakaal 12. nädalal võrreldes uuringueelsete näitajatega. Seedetrakti kõrvaltoimed esinesid sageli ja olid kooskõlas iga uuritava ravimi kinnitatud ohutusprofiiliga. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine, millest teatati vastavalt 20-l (37,7%) versus 16-l (31,4%), 22-l (41,5%) versus 6-l (11,8%) ja 15-l (28,3%) versus 6 (11,8%) patsiendil, keda raviti kas nintedaniibi ja pիրfenidooniga või ainult nintedaniibiga. Keskmised (SE) FVC absoluutmuutused 12 nädalal võrreldes uuringueelsete näitajatega olid nintedaniibi ja pիրfenidooniga ravitud patsientidel (n = 48) -13,3 (17,4) ml võrreldes ainult nintedaniibiga ravitud patsientidega (n = 44) -40,9 (31,4) ml.

QT intervall

Neerurakulise vähiga patsientide spetsiaalses uuringus registreeriti QT/QTc näitajad ning näidati, et 200 mg nintedaniibi üks suukaudne annus ning 200 mg nintedaniibi korduvad suukaudsed annused manustatuna kaks korda ööpäevas 15 päeva jooksul ei pikendanud QTcF intervalli.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Ofeviga läbi viidud uuringute tulemused laste kõigi alarühmade kohta IPF-i korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Nintedaniibi maksimaalne plasmakontsentratsioon saavutati täis kõhu tingimustes ligikaudu 2...4 tundi pärast pehme želatiinkapsli suukaudset manustamist (ajavahemik 0,5...8 tundi). 100 mg annuse absoluutne biosaadavus tervetel vabatahtlikel oli 4,69% (90% CI: 3,615...6,078). Imendumine ja biosaadavus vähenevad transporteri toimete ja märkimisväärse esmase maksapassaaži tõttu. Annuse proportsionaalsus tõestati nintedaniibi plasmakontsentratsiooni suurendamisega (annusevahemik 50...450 mg üks kord ööpäevas ja 150...300 mg kaks korda ööpäevas). Plasma püsikontsentratsioon saavutati maksimaalselt ühe nädala jooksul alates manustamisest.

Pärast toidu kasutamist suurenes nintedaniibi plasmakontsentratsioon ligikaudu 20% võrreldes paastutingimustes manustamisega (CI: 95,3...152,5%) ja imendumine viibis (mediaan t_{max} paastununa: 2,00 h; täis kõhuga: 3,98 h).

Jaotumine

Nintedaniibi puhul esineb vähemalt kahefaasiline jaotumiskineetika. Intravenoosse infusiooni järel täheldati suurt jaotusruumala (V_{ss} : 1050 l, 45,0% gCV).

Nintedaniibi seondumine inimese plasmavalkudega *in vitro* oli suur – seonduvus 97,8%. Peamiseks siduvaks valguks peetakse seerumi albumiini. Nintedaniib jaotub eelistatult plasmas, kusjuures vere/plasma suhe on 0,869.

Biotransformatsioon

Nintedaniibi peamine metaboolne reaktsioon on hüdrofüütiline lõhustamine esteraaside poolt, mille tulemusena tekib BIBF 1202 vaba hape. BIBF 1202 glükuroniseeritakse seejärel uridiini 5'-difosfoglükuronosüültransferaasi (UGT) ensüümide, täpsemalt UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 ja UGT 1A10 poolt BIBF 1202-glükuroniidiks.

Ainult väike osa nintedaniibi biotransformatsioonist toimus CYP radade kaudu, kusjuures valdavalt osales seejuures ensüüm CYP 3A4. Inimese ADME uuringus ei suudetud plasmas tuvastada peamist CYP-sõltuvat metaboliiti. *In vitro* moodustas CYP-sõltuv metabolism ligikaudu 5% ning esteraaside poolt lõhustamine ligikaudu 25%. Nintedaniib, BIBF 1202 ja BIBF 1202-glükuroniid ei pärssinud ega indutseerinud prekliinilistes uuringutes CYP-ensüüme. Ravimite koostoimeid nintedaniibi ja CYP substraatide, CYP inhibiitorite või CYP indutseerijate vahel ei ole seega oodata.

Eritumine

Plasma kogukliirens pärast intravenoosset infusiooni oli suur (CL: 1390 ml/min; 28,8% gCV). Uriiniga eritus 48h jooksul muutumatul kujul suukaudse manustamise korral 0,05% toimeainest (31,5% gCV) ja intravenoosse manustamise järel ligikaudu 1,4% annusest (24,2% gCV); neerukliirens oli 20 ml/min (32,6% gCV). [14C]-nintedaniibi suukaudse manustamise järel oli ravimiga seotud radioaktiivsuse peamine eritustee rooja/sapi kaudu (93,4% annusest, 2,61% gCV). Neerude kaudu eritumise osakaal kogukliirensist oli väike (0,649% annusest, 26,3% gCV). Eritumine loeti täielikuks (üle 90%) 4 ööpäeva jooksul alates manustamisest. Nintedaniibi lõplik poolväärtusaeg oli 10...15 tundi (gCV% ligikaudu 50%).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Nintedaniibi farmakokineetikat võib pidada aja suhtes lineaarseks (s.t ühe annuse kohta saadud andmeid võib laiendada mitmele annusele). Akumuleerumine korduval manustamisel oli C_{max} puhul 1,04 ja AUC_{τ} puhul 1,38-kordne. Nintedaniibi madalaim kontsentratsioon püsis stabiilne kauem kui 1 aasta.

Transport

Nintedaniib on P-gp substraat. Nintedaniibi potentsiaalseid koostoimeid selle transporteriga vt lõik 4.5. *In vitro* näidati, et nintedaniib ei ole OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ega MRP-2 substraat ega inhibiitor. Nintedaniib ei olnud ka BCRP substraat. *In vitro* täheldati ainult nõrka inhibeerivat toimet OCT-1, BCRP ja P-gp suhtes ning seda peetakse kliiniliselt väheoluliseks. Sama kehtib ka nintedaniibi kui OCT-1 substraadi kohta.

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs patsientide erirühmades

Nintedaniibi farmakokineetilised omadused olid ühetaolised nii tervetel vabatahtlikel, IPF-iga patsientidel kui ka pahaloomulise kasvajaga patsientidel. IPF-iga ja mitteväikerakk-kopsuvähiga (N=1.191) patsientidel tehtud populatsiooni farmakokineetika uuringu tulemuste alusel ei mõjutanud nintedaniibi ekspositsiooni sugu (korrigeerituna kehakaalu suhtes), kerge ega mõõdukas neerufunktsiooni kahjustus (kreatiniini kliirensi järgi hinnatuna), alkoholarbimine ega P-gp genotüüp. Populatsiooni farmakokineetika analüüsid näitasid vanusest, kehakaalust ja rassist (vt allpool) sõltuvaid mõõdukaid toimeid nintedaniibi plasmakontsentratsioonile. Tuginedes plasmakontsentratsiooni suurele indiviididevahelisele varieeruvusele ei peeta neid mõõdukaid toimeid kliiniliselt olulisteks (vt lõik 4.4).

Vanus

Nintedaniibi ekspositsioon suurenes lineaarselt vanusega. Võrreldes 62-aastase keskmise vanusega patsiendiga oli $AUC_{\tau,ss}$ 45-aastaselt patsiendil 16% väiksem ja 76-aastaselt patsiendil 13% suurem. Analüüsiga hõlmatud vanusevahemik oli 29...85 aastat, kusjuures ligikaudu 5% populatsioonist olid vanemad kui 75 aastat. PopPK mudeli põhjal täheldati ≥ 75 -aastastel patsientidel alla 65-aastaste patsientidega võrreldes nintedaniibi ekspositsiooni suurenemist ligikaudu 20...25%.

Lastel ei ole uuringuid tehtud.

Kehakaal

Kehakaalu ja nintedaniibi plasmakontsentratsiooni vahel tuvastati pöördvõrdeline korrelatsioon. Võrreldes patsiendiga, kelle keskmine kehakaal on 71,5 kg, oli $AUC_{\tau,ss}$ 50 kg patsiendil (5. protsentiil) 25% suurem ja 100 kg patsiendil (95. protsentiil) 19% väiksem.

Rass

Populatsiooni keskmine ekspositsioon nintedaniibile oli 33...50% suurem Hiina, Taiwani ja India patsientidel ning 16% suurem Jaapani patsientidel; Korea patsientidel oli see euroopiidse rassiga võrreldes 16...22% väiksem (kehakaalu suhtes korrigeerituna). Andmed mustanahaliste patsientide kohta on väga piiratud, kuid need on samades piirides nagu euroopiidse rassi patsientidel.

Maksapuudulikkus

Spetsiaalses üksikannuse I faasi uuringus oli nintedaniibi ekspositsioon C_{max} ja AUC alusel kerge maksapuudulikkusega vabatahtlikel (Child-Pugh staadium A) tervete isikutega võrreldes 2,2 korda suurem (90% usaldusvahemik C_{max} puhul 1,3...3,7 ja AUC puhul 1,2...3,8). Tervete vabatahtlikega võrreldes oli mõõduka maksapuudulikkusega patsientidel (Child-Pugh staadium B) ekspositsioon C_{max} alusel 7,6 korda suurem (90% usaldusvahemik 4,4...13,2) ja AUC alusel 8,7 korda suurem (90% usaldusvahemik 5,7...13,1). Raske maksapuudulikkusega isikuid (Child-Pugh staadium C) ei ole uuritud.

Manustamine koos pirfenidooniga

Spetsiifilises farmakokineetika uuringus uuriti nintedaniibi ja pirfenidooni samaaegset kasutamist IPF-iga patsientidel. Esimeses rühmas osalejatele manustati nintedaniibi üksikannus 150 mg enne ja pärast pirfenidooni ülestiitrimist annuseni 801 mg kolm korda ööpäevas (püsikontsentratsiooni olekus)

(N = 20 ravitud patsienti). Teises rühmas osalejad said pirfenidoonravi annusega 801 mg kolm korda ööpäevas (püsikontsentratsiooni olekus) ja neil hinnati FK profiili enne ja pärast vähemalt seitsmepäevast samaegset ravi nintedaniibiga annuses 150 mg kaks korda ööpäevas (N = 17 ravitud patsienti). Esimeses rühmas olid nintedaniibi C_{max} ja AUC_{0-tz} kohandatud geomeetriliste keskmiste suhted (90% usaldusvahemik (CI)) vastavalt 93% (57...151%) ja 96% (70...131%) (n = 12 isikupõhiseks võrdluseks). Teises rühmas olid pirfenidooni $C_{max,ss}$ ja $AUC_{\tau,ss}$ kohandatud geomeetriliste keskmiste suhted (90% CI) vastavalt 97% (86...110%) ja 95% (86...106%) (n = 12 isikupõhiseks võrdluseks).

Nende tulemuste põhjal puuduvad tõendid olulise farmakokineetilise koostoime kohta nintedaniibi ja pirfenidooni koosmanustamisel (vt lõik 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Üldine toksikoloogia

Üksikannuse toksilisuse uuringud rottidel ja hiirtel näitasid nintedaniibil madalat potentsiaali ägeda toksilisuse tekkeks. Korduvtoksilisuse uuringutes rottidel olid kõrvaltoimed (nt epifüüsiplaadi paksenemine, lõikehammaste kahjustused) peamiselt seotud nintedaniibi toimetehhanismiga (s.t VEGFR-2 inhibeerimisega). Need muutused on teada kogemusest teiste VEGFR-2 inhibiitoritega ja neid peetakse ravimiklassi toimeteks.

Mittenärilistel tehtud toksilisuse uuringutes täheldati kõhulahtisust ja oksendamist, millega kaasnes toidu vähenenud tarbimine ja kehakaalu langus.

Rottidel, koertel ja makaakidel (*Cynomolgus*) ei leitud tõestusmaterjali maksaensüümide aktiivsuse suurenemise kohta. Kergelt maksaensüümide tõusu, mis ei olnud tingitud rasketest kõrvaltoimetest, näiteks kõhulahtisusest, täheldati ainult reesusmakaakidel.

Reproduktiivne toksilisus

Rottidel täheldati embrüofetaalset letaalsust ja teratogeenseid toimeid maksimaalse soovitatava inimannusega 150 mg kaks korda ööpäevas saavutatavast inimekspositsioonist väiksemal ekspositsioonil. Subterapeutilise ekspositsiooni puhul täheldati ka toimeid aksiaalse skeleti arengule ja suurte arterite arengule.

Küülikutel täheldati embrüofetaalset letaalsust ja teratogeenseid toimeid ekspositsioonil, mis on ligikaudu 3 korda suurem kui inimestele soovitatav maksimaalne annus, kuid kergelt teratogeenset mõju aksiaalsele skeletile ja südamele täheldati juba ekspositsioonil, mis on väiksem kui inimesele soovitatav maksimaalne annus 150 mg kaks korda ööpäevas.

Rottidel tehtud pre- ja postnataalse arengu uuringutes täheldati toimeid pre- ja postnataalsele arengule inimestele soovitatavast maksimaalsest annusest väiksema ekspositsiooni juures.

Rottidel tehtud isasloomade viljakuse uuringus ja varase, munaraku implantatsioonile eelneva embrüonaalse arengu uuringutes ei tuvastatud toimeid isasloomade reproduktiivtraktile ja isasloomade viljakusele.

Rottidel eritus piima väike osa ($\leq 0,5\%$ manustatud annusest) radioaktiivse märgistusega nintedaniibist ja/või selle metaboliitidest.

Hiirtel ja rottidel tehtud 2aastases kartsinogeensusuuringus puudus tõestusmaterjal nintedaniibi kartsinogeense potentsiaali kohta.

Genotoksilisuse uuringud ei näidanud nintedaniibil mutageenset potentsiaali.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

keskmise ahelaga triglütseriidid
tahke rasv
letsitiin (soja) (E322)

Kapsli kest

želatiin
glütserool (85%)
titaandioksiid (E171)
punane raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)

Printimistint

šellaki glasuur
must raudoksiid (E172)
propüleenglükool (E1520)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Ofev 100 mg pehmekapslid / Ofev 150 mg pehmekapslid on saadaval järgmistes pakendi suurustes:
- 30 x 1 pehmekapslit alumiinium/alumiinium perforeeritud üheannuselistes blistrites
- 60 x 1 pehmekapslit alumiinium/alumiinium perforeeritud üheannuselistes blistrites

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. jaanuar 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I Lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ofev 100 mg pehmekapslid
nintedanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 100 mg nintedaniibi (esilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini. Lisateavet vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 x 1 pehmekapslit
60 x 1 pehmekapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ofev 100 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]
SN: {number} [seerianumber]
NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

Väliskarp

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ofev 150 mg pehmekapslid
nintedanibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks kapsel sisaldab 150 mg nintedaniibi (esilaadina).

3. ABIAINED

Sisaldab sojaletsitiini. Lisateavet vt pakendi infolehel.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

30 x 1 pehmekapslit
60 x 1 pehmekapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Ofev 150 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC: {number} [tootekood]
SN: {number} [seerianumber]
NN: {number} [riiklik hüvitisnumber või mõni teine riiklik ravimit identifitseeriv number]

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ofev 100 mg kapslid
nintedanibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Enne kasutamist mitte avada.

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL

Blister

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ofev 150 mg kapslid
nintedanibum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

Enne kasutamist mitte avada.

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ofev 100 mg pehmekapslid Nintedaniib

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ofev ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ofevi võtmist
3. Kuidas Ofevi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ofevi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ofev ja milleks seda kasutatakse

Ofev sisaldab toimeainet nintedaniibi ja seda kasutatakse idiopaatilise kopsufibroosi (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) raviks.

IPF on seisund, mille puhul teie kopsude kude aja jooksul pakseneb, jäigastub ja armistub. Armistumine vähendab hapniku ülekandumist kopsudest vereringesse ja sügavalt hingamine muutub raskeks. Ofev aitab vähendada kopsude armistumist ja jäigastumist.

2. Mida on vaja teada enne Ofevi võtmist

Ärge võtke Ofevi:

- kui olete nintedaniibi, maapähklite või soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ofevi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga,

- kui teil on või on varem olnud probleeme maksaga;
- kui teil on või on varem olnud probleeme neerudega;
- kui teil on või on varem olnud probleeme veritsustega;
- kui te võtate trombide tekke ennetamiseks verd vedeldavaid ravimeid (nt varfariin, fenprokumoon või hepariin);
- kui te võtate pifrenidooni, sest see võib suurendada kõhulahtisuse, iivelduse, oksendamise ja maksaprobleemide tekkeohtu;
- kui teil on või on varem olnud probleeme südamega (nt südamelihase infarkt);
- kui teil on hiljuti olnud operatsioon. Nintedaniib võib mõjutada teie haavade paranemist. Kui teile tehakse operatsioon, siis tavaliselt katkestatakse mõneks ajaks ravi Ofeviga. Teie arst otsustab, millal jätkata ravi selle ravimiga.

Sellele infole tuginedes võib arst teha mõned vereproovid, et kontrollida näiteks teie maksafunktsiooni. Teie arst arutab teiega nende analüüside tulemusi ja otsustab, kas teile on võimalik Ofevi määrata.

Selle ravimi võtmise ajal rääkige kohe oma arstile,

- kui teil tekib kõhulahtisus – kõhulahtisuse varane ravi on oluline (vt lõik 4);
- kui te oksendate või teid ajab iiveldama;
- kui teil esineb seletamatuid sümptomeid nagu naha või silmavalgete kollaseks värvumine (kollatõbi), tume või pruun (tee värvi) uriin, valu kõhu parempoolses ülaosas, tavapärasest kergemini tekkivad veritsused või verevalumid või väsimustunne. Need sümptomid võivad viidata rasketele maksaprobleemidele;
- kui teil tekib tugev kõhuvalu, palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine või kõht muutub kõvaks või tekib kõhupuhitus, sest need võivad olla sooleseina tekkinud augu (seedetrakti perforatsioon) sümptomid. Samuti teatage oma arstile, kui teil on varem olnud peptiline haavand või divertikuloos või kui teid ravitakse samaaegselt põletikuvastaste ravimite (MSPVA-d) (kasutatakse valu ja tursete leevendamiseks) või steroididega (kasutatakse põletike ja allergiate raviks), kuna see võib nimetatud riski suurendada;
- kui teil tekib jäsme valu, paistetus, punetus või jäse muutub soojaks, sest see võib olla veenis (teatud veresoon) oleva trombi sümptom;
- kui teil tekib survetunne või valu rindkeres, tüüpiliselt keha vasakul poolel; valu kaelas, lõuas, õlas või käsivarres; kiirenenud südame löögisagedus, hingeldus, iiveldus või oksendamine, sest need võivad olla südamelihase infarkti tunnused;
- kui teil on mis tahes suur veritsus.

Lapsed ja noorukid

Lapsed ja alla 18-aastased noorukid ei tohi Ofevi võtta.

Muud ravimid ja Ofev

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas taimsed ravimid ja ilma retseptita ostetud ravimid.

Ofev võib teatud teiste ravimitega koostoimida. Alljärgnevad on näited ravimitest, mis võivad suurendada nintedaniibi sisaldust veres ja seega suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4):

- seeninfektsioonide raviks kasutatav ravim (ketokonasool);
- bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatav ravim (erütromütsiin);
- immuunsüsteemi mõjutav ravim (tsüklosporiin).

Alljärgnevad on näited ravimitest, mis võivad vähendada nintedaniibi sisaldust veres ja seega vähendada Ofevi tõhusust:

- tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum (rifampitsiin);
- krambihoogude raviks kasutatavad ravimid (karbamasepiin, fenütoiin);
- depressiooni raviks kasutatav ravimtaim (naistepuna).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke seda ravimit raseduse ajal, sest see võib kahjustada teie sündimata last ja põhjustada sünnidefekte.

Fertiilses eas naised peavad Ofev-ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid kombineeritud rasestumisvastaseid vahendeid, sealhulgas teise rasestumisvastase meetodina ka barjäärimeetodit. Pidage kõige sobivamate rasestumisvastaste vahendite leidmiseks nõu oma arstiga. Kui rasestute Ofev-ravi ajal, siis rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile.

Ärge imetage last Ofev-ravi ajal, sest see võib imikut kahjustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ofevil võib olla kerge toime teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui tunnete end halvasti, siis te ei tohi juhtida autot ega kasutada masinaid.

Ofev sisaldab sojaletsitiini

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete soja või maapähklite suhtes allergiline (vt lõik 2).

3. Kuidas Ofevi võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks 100 mg kapsel kaks korda ööpäevas (kokku 200 mg ööpäevas). Võtke kapslid 12-tunnise vahega iga päev ligikaudu samal kellaajal – näiteks üks kapsel hommikul ja üks kapsel õhtul. See tagab nintedaniibi stabiilse koguse vereringes. Neelake terved kapslid alla koos veega ja ärge närige ega purustage kapsleid. Kapslid on soovitatav võtta koos toiduga, s.t kas söögi ajal või vahetult enne või pärast sööki.

Ärge võtke ööpäevas rohkem kui soovitatav annus, milleks on kaks Ofevi 100 mg kapslit ööpäevas.

Kui te ei talu soovitatavat annust, milleks on kaks Ofevi 100 mg kapslit ööpäevas (võimalikud kõrvaltoimed vt lõik 4), võib teie arst soovitada teil lõpetada selle ravimi kasutamine. Ärge ise annust vähendage ega lõpetage ravi ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Kui te võtate Ofevi rohkem kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Ofevi võtta

Ärge võtke kahte kapslit korraga, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke Ofevi järgmine plaaniline 100 mg annus järgmisel võtmiskorral vastavalt arsti või apteekri soovitudele.

Kui te lõpetate Ofevi kasutamise

Ärge lõpetage Ofevi kasutamist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata. Oluline on ravimit võtta iga päev seni, kuni arst on seda teile määranud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Eriline tähelepanu on vajalik juhul, kui Ofev-ravi ajal tekivad alljärgnevad kõrvaltoimed.

Kõhulahtisus (väga sage, võib esineda rohkem kui 1 patsiendil 10st)

Kõhulahtisus võib põhjustada dehüdratsiooni: vedelike ja oluliste soolade (elektrolüüdid, nt naatrium või kaalium) kadu organismist. Kõhulahtisuse esimeste tunnuste korral jooge palju vedelikke ja võtke kohe ühendust oma arstiga. Alustage sobiva kõhulahtisusevastase ravimi, näiteks loperamiidi, kasutamist nii kiiresti kui võimalik.

Ravi ajal selle ravimiga täheldati ka teisi alljärgnevat kõrvaltoimeid.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 patsiendil 10st)

- Iiveldus
- Valu alakehas (kõhus)
- Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10st)

- Oksendamine
- Isutus
- Kehakaalu langus
- Verejooksud
- Lööve

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 100st)

- Kõhunäärme põletik
- Tõsised probleemid maksaga
- Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia)
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- Ikterus, mis on vere suurest bilirubiinisaldusest tingitud naha ja silmavalgete kollasus
- Sügelus
- Südameinfarkt

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Neerupuudulikkus

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada [riikliku teavitussüsteemi](#), mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ofevi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ofevi tuleb hoida temperatuuril kuni 25°C.
Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Kui märkate, et kapsleid sisaldav blister on avatud või kui kapsel on katki, ärge seda ravimit kasutage.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ofev sisaldab

- Toimeaine on nintedaniib. Üks kapsel sisaldab 100 mg nintedaniibi (esilaadina).
- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: keskmise ahelaga triglütseriidid, tahke rasv, sojaletsitiin (E322)
 - Kapsli kest: želatiin, glütserool (85%), titaandioksiid (E171), punaneraudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172)
 - Printimistint: šellaki glasuur, must raudoksiid (E172), propüleenglükool (E1520)

Kuidas Ofev välja näeb ja pakendi sisu

Ofev 100 mg kapslid on piklikud läbipaistmatud virsikuvärvi pehmed želatiinkapslid, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud ettevõtte Boehringer Ingelheimi sümbol ja „100”.

Ofev 100 mg kapslid on saadaval kahes pakendi suuruses:

- 30 x 1 pehmekapslit alumiinium/alumiinium perforeritud üheannuselises blistris
- 60 x 1 pehmekapslit alumiinium/alumiinium perforeritud üheannuselises blistris

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.emea.europa.eu>.

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ofev 150 mg pehmekapslid Nintedaniib

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ofev ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ofevi võtmist
3. Kuidas Ofevi võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ofevi säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ofev ja milleks seda kasutatakse

Ofev sisaldab toimeainet nintedaniibi ja seda kasutatakse idiopaatilise kopsufibroosi (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) raviks.

IPF on seisund, mille puhul teie kopsude kude aja jooksul pakseneb, jäigastub ja armistub. Armistumine vähendab hapniku ülekandumist kopsudest vereringesse ja sügavalt hingamine muutub raskeks. Ofev aitab vähendada kopsude armistumist ja jäigastumist.

2. Mida on vaja teada enne Ofevi võtmist

Ärge võtke Ofevi:

- kui olete nintedaniibi, maapähklite või soja või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Ofevi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga,

- kui teil on või on varem olnud probleeme maksaga;
- kui teil on või on varem olnud probleeme neerudega;
- kui teil on või on varem olnud probleeme veritsustega;
- kui te võtate trombide tekke ennetamiseks verd vedeldavaid ravimeid (nt varfariin, fenprokumoon või hepariin);
- kui te võtate pifrenidooni, sest see võib suurendada kõhulahtisuse, iivelduse, oksendamise ja maksaprobleemide tekkeohtu;
- kui teil on või on varem olnud probleeme südamega (nt südamelihase infarkt);
- kui teil on hiljuti olnud operatsioon. Nintedaniib võib mõjutada teie haavade paranemist. Kui teile tehakse operatsioon, siis tavaliselt katkestatakse mõneks ajaks ravi Ofeviga. Teie arst otsustab, millal jätkata ravi selle ravimiga.

Sellele infole tuginedes võib arst teha mõned vereproovid, et kontrollida näiteks teie maksafunktsiooni. Teie arst arutab teiega nende analüüside tulemusi ja otsustab, kas teile on võimalik Ofevi määrata.

Selle ravimi võtmise ajal rääkige kohe oma arstile,

- kui teil tekib kõhulahtisus – kõhulahtisuse varane ravi on oluline (vt lõik 4);
- kui te oksendate või teid ajab iiveldama;
- kui teil esineb seletamatuid sümptomeid nagu naha või silmavalgete kollaseks värvumine (kollatõbi), tume või pruun (tee värvi) uriin, valu kõhu parempoolses ülaosas, tavapärasest kergemini tekkivad veritsused või verevalumid või väsimustunne. Need sümptomid võivad viidata rasketele maksaprobleemidele;
- kui teil tekib tugev kõhuvalu, palavik, külmavärinad, iiveldus, oksendamine või kõht muutub kõvaks või tekib kõhupuhitus, sest need võivad olla sooleseina tekkinud augu (seedetrakti perforatsioon) sümptomid. Samuti teatage oma arstile, kui teil on varem olnud peptiline haavand või divertikuloos või kui teid ravitakse samaaegselt põletikuvastaste ravimite (MSPVA-d) (kasutatakse valu ja tursete leevendamiseks) või steroididega (kasutatakse põletike ja allergiate raviks), kuna see võib nimetatud riski suurendada;
- kui teil tekib jäseme valu, paistetus, punetus või jäse muutub soojaks, sest see võib olla veenis (teatud veresoon) oleva trombi sümptom;
- kui teil tekib survetunne või valu rindkeres, tüüpiliselt keha vasakul poolel; valu kaelas, lõuas, õlas või käsivarres; kiirenenud südame löögisagedus, hingeldus, iiveldus või oksendamine, sest need võivad olla südamelihase infarkti tunnused;
- kui teil on mis tahes suur veritsus.

Lapsed ja noorukid

Lapsed ja alla 18-aastased noorukid ei tohi Ofevi võtta.

Muud ravimid ja Ofev

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sealhulgas taimsed ravimid ja ilma retseptita ostetud ravimid.

Ofev võib teatud teiste ravimitega koostoimida. Alljärgnevad on näited ravimitest, mis võivad suurendada nintedaniibi sisaldust veres ja seega suurendada kõrvaltoimete riski (vt lõik 4):

- seeninfektsioonide raviks kasutatav ravim (ketokonasool);
- bakteriaalsete infektsioonide raviks kasutatav ravim (erütromütsiin) ;
- immuunsüsteemi mõjutav ravim (tsüklosporiin).

Alljärgnevad on näited ravimitest, mis võivad vähendada nintedaniibi sisaldust veres ja seega vähendada Ofevi tõhusust:

- tuberkuloosi raviks kasutatav antibiootikum (rifampitsiin);
- krambihoogude raviks kasutatavad ravimid (karbamasepiin, fenütoiin);
- depressiooni raviks kasutatav ravimtaim (naistepuna).

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

Ärge võtke seda ravimit raseduse ajal, sest see võib kahjustada teie sündimata last ja põhjustada sünnidefekte.

Fertiilses eas naised peavad Ofev-ravi ajal ja vähemalt 3 kuud pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid kombineeritud rasestumisvastaseid vahendeid, sealhulgas teise rasestumisvastase meetodina ka barjäärimeetodit. Pidage kõige sobivamate rasestumisvastaste vahendite leidmiseks nõu oma arstiga. Kui rasestute Ofev-ravi ajal, siis rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile.

Ärge imetage last Ofev-ravi ajal, sest see võib imikut kahjustada.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ofevil võib olla kerge toime teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Kui tunnete end halvasti, siis te ei tohi juhtida autot ega kasutada masinaid.

Ofev sisaldab sojaletsitiini

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete soja või maapähklite suhtes allergiline (vt lõik 2).

3. Kuidas Ofevi võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Soovitav annus on üks 150 mg kapsel kaks korda ööpäevas (kokku 300 mg ööpäevas). Võtke kapslid kaks korda ööpäevas 12- tunnise vahega iga päev ligikaudu samal kellaajal – näiteks üks kapsel hommikul ja üks kapsel õhtul. See tagab nintedaniibi stabiilse koguse vereringes. Neelake terved kapslid alla koos veega ja ärge närige ega purustage kapsleid. Kapslid on soovitatav võtta koos toiduga, s.t kas söögi ajal või vahetult enne või pärast sööki.

Ärge võtke ööpäevas rohkem kui soovitatav annus, milleks on kaks Ofevi 150 mg kapslit ööpäevas.

Kui te ei talu soovitatavat annust, milleks on kaks Ofevi 150 mg kapslit ööpäevas (võimalikud kõrvaltoimed vt lõik 4), võib teie arst soovitada teil vähendada Ofevi ööpäevast annust. Ärge ise annust vähendage ega lõpetage ravi ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata.

Teie arst võib vähendada teile soovitatavat annust kuni 100 milligrammile kaks korda ööpäevas (kokku 200 mg ööpäevas). Sellisel juhul määrab arst teile raviks Ofevi 100 mg kapslid. Kui teie annust vähendati 200 mg-le ööpäevas, siis ärge võtke ööpäevas rohkem kui soovitatav annus, milleks on kaks Ofevi 100 mg kapslit ööpäevas.

Kui te võtate Ofevi rohkem kui ette nähtud

Võtke kohe ühendust oma arsti või apteekriga.

Kui te unustate Ofevi võtta

Ärge võtke kahte kapslit korraga, kui annus jäi eelmisel korral võtmata. Võtke Ofevi järgmine plaaniline 150 mg annus järgmisel võtmiskorral vastavalt arsti või apteekri soovitudele.

Kui te lõpetate Ofevi kasutamise

Ärge lõpetage Ofevi kasutamist ilma eelnevalt arstiga nõu pidamata. Oluline on ravimit võtta iga päev seni, kuni arst on seda teile määranud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Eriline tähelepanu on vajalik juhul, kui Ofev-ravi ajal tekivad alljärgnevad kõrvaltoimed.

Kõhulahtisus (väga sage, võib esineda rohkem kui 1 patsiendil 10st)

Kõhulahtisus võib põhjustada dehüdratsiooni: vedelike ja oluliste soolade (elektrolüüdid, nt naatrium või kaalium) kadu organismist. Kõhulahtisuse esimeste tunnuste korral jooge palju vedelikke ja võtke kohe ühendust oma arstiga. Alustage sobiva kõhulahtisusevastase ravimi, näiteks loperamiidi, kasutamist nii kiiresti kui võimalik.

Ravi ajal selle ravimiga täheldati ka teisi alljärgnevatid kõrvaltoimeid.

Väga sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda rohkem kui 1 patsiendil 10st)

- Iiveldus
- Valu alakehas (kõhus)
- Kõrvalekalded maksafunktsiooni testides

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10st)

- Oksendamine
- Isutus
- Kehakaalu langus
- Verejooksud
- Lööve

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 100st)

- Kõhunäärme põletik
- Tõsised probleemid maksaga
- Vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia)
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- Ikterus, mis on vere suurest bilirubiinisisaldusest tingitud naha ja silmavalgete kollasus
- Sügelus
- Südameinfarkt

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Neerupuudulikkus

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada riikliku teavitussüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ofevi säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisteril. Kõlblikkusaeg viitab kuu viimasele päevale.

Ofevi tuleb hoida temperatuuril kuni 25 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Kui märkate, et kapsleid sisaldav blister on avatud või kui kapsel on katki, ärge seda ravimit kasutage.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ofev sisaldab

- Toimeaine on nintedaniib. Üks kapsel sisaldab 150 mg nintedaniibi (esilaadina).
- Teised koostisosad on:
 - Kapsli sisu: keskmise ahelaga triglütseriidid, tahke rasy, sojaletsitiin (E322)
 - Kapsli kest: želatiin, glütserool (85%), titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172)
 - Printimistint: šellaki glasuur, must raudoksiid (E172), propüleenglükool (E1520)

Kuidas Ofev välja näeb ja pakendi sisu

Ofev 150 mg kapslid on piklikud läbipaistmatud pruunid pehmed želatiinkapslid, mille ühele küljele on musta tindiga trükitud ettevõtte Boehringer Ingelheimi sümbol ja „150”.

Ofev 150 mg kapslid on saadaval kahes pakendi suuruses:

- 30 x 1 pehmekapslit alumiinium/alumiinium perforeeritud üheannuselises blistris
- 60 x 1 pehmekapslit alumiinium/alumiinium perforeeritud üheannuselises blistris

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Infoleht on viimati uuendatud

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.emea.europa.eu>.