

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ofev 100 mg pehmekapslid

Ofev 150 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Ofev 100 mg pehmekapslid

Üks pehmekapsel sisaldab 100 mg nintedaniibi (esilaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga 100 mg pehmekapsel sisaldab 1,2 mg sojaletsitiini.

Ofev 150 mg pehmekapslid

Üks pehmekapsel sisaldab 150 mg nintedaniibi (esilaadina).

Teadaolevat toimet omav abiaine

Iga 150 mg pehmekapsel sisaldab 1,8 mg sojaletsitiini.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel (kapsel)

Ofev 100 mg pehmekapslid

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

Ofev 150 mg pehmekapslid

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.

Ofev on näidustatud ka progresseeruva fenotüübiga teiste krooniliste fibroseerivate interstitsiaalsete kopsuhaiguste raviks täiskasvanutel (vt lõik 5.1).

Ofev on näidustatud süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalse kopsuhaiguse raviks täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tohib alustada nende haiguste ravikogemusega arst, mille raviks Ofev on müügiloa saanud.

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 kõhulahtisus, iiveldus ja/või oksendamine jätkuvad hoolimata asjakohasest toetavast ravist (sh antiemeetiline ravi), võib olla vaja annust vähendada või ravi katkestada. Ravi võib uuesti alustada vähendatud annuses (100 mg kaks korda ööpäevas) või täisannuses (150 mg korda ööpäevas). Juhul kui raske kõhulahtisus, iiveldus ja/või oksendamine püsivad sümptomaatilises ravist hoolimata, tuleb ravi Ofeviga lõpetada (vt lõik 4.4).

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

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

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. Kapslit ei tohi avada ega purustada (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

- Rasedus (vt lõik 4.6).
- Ülitundlikkus nintedaniibi, maapähklite, soja või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abianete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Seedetrakti häired

Kõhulahtisus

Kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1) oli kõhulahtisus kõige sagedamini teatatud seedetrakti kõrvaltoime (vt lõik 4.8). Enamikul patsientidest oli see kõrvaltoime kerge kuni mõõduka intensiivsusega ja esines esimese 3 ravikuu jooksul.

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 annuse vähendamine või 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). Enamikul patsientidel olid iiveldus ja oksendamine kerge kuni mõõduka intensiivsusega. Kliinilistes uuringutes tuli iivelduse tõttu ravi Ofeviga lõpetada kuni 2,1% patsientidest ja oksendamise tõttu ravi Ofeviga lõpetada kuni 1,4% 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).

Nintedaniibiga ravi 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, vere aluseline fosfataas (*blood alkaline phosphatase*, ALP), gammaglutamüül transferaas (GGT), vt lõik 4.8) 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 suurenemine on seotud maksakahjustuse kliiniliste tunnuste või sümptomitega, näiteks ikterusega, tuleb ravi Ofeviga püsivalt lõpetada. Patsienti tuleb uurida maksaensüümide aktiivsuse suurenemise teiste 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 nintedaniibiga ravi 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 veritsusriski suurenemisega.

Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel on teada veritsusrisk, sealhulgas veritsuste päriliku eelsoodumusega patsiendid või täisannuses antikoagulantravi saavad patsiendid.

Turuletulekujärgselt on teatatud mittetõsistest ja tõsistest veritsuse juhtudest, sh surmaga lõppenud juhtudest (nii patsientidel, kes said kui ka patsientidel, kes ei saanud samaaegselt hüübimisvastast ravi või teisi ravimeid, mis võivad veritsust põhjustada). Seega tohib neid patsiente ravida Ofeviga ainult siis, kui eeldatav kasu ületab võimaliku riski.

Arteriaalne trombemboolia

Kliinilistest uuringutest jäeti välja patsiendid, kellel oli hiljuti esinenud müokardiinfarkt või insult. Kliinilistes uuringutes teatati arteriaalsest trombembooliast harva (uuringus INPULSIS 2,5% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 0,7%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus INBUILD 0,9% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 0,9%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus SENSISCIS 0,7% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 0,7%-ga platseebot saanud patsientidest). Uuringutes INPULSIS oli müokardiinfarkti esinemissagedus Ofeviga ravitud rühmas suurem (1,6%) võrreldes platseeborühmaga (0,5%), samal ajal kui südame isheemiatõvele viitavate kõrvaltoimete osakaal oli Ofevi ja platseeborühmades ühetaoline. Uuringus INBUILD täheldati müokardiinfarkti harva: 0,9% Ofeviga ravitud rühma patsientidest ja 0,9% platseeborühma patsientidest. Uuringus SENSISCIS täheldati müokardiinfarkti platseeborühmas harva (0,7%) ja Ofeviga ravitud rühmas ei täheldatud. Suurema kardiovaskulaarse riskiga patsientide, sealhulgas teadaoleva koronaarhaigusega patsientide ravimisel tuleb olla ettevaatlik. Ägeda müokardiisheemia tunnuste või sümptomitega patsientidel tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne Ofevi kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Venoosne trombemboolia

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

Seedetrakti perforatsioonid ja isheemiline koliit

Kliinilistes uuringutes oli perforatsiooni esinemissagedus mõlema ravirühma patsientidel kuni 0,3%. Lähtuvalt nintedaniibi toimemehhanismist võib patsientidel olla suurem seedetrakti perforatsioonide tekkerisk. Turuletulekujärgselt on teatatud seedetrakti perforatsiooni ja isheemilise koliidi 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 või isheemiline koliit, tuleb ravi Ofeviga püsivalt katkestada. Erandkorras võib Ofevi manustamist uuesti alustada pärast isheemilise koliidi täielikku taandumist ja patsiendi seisundi ning muude riskitegurite hoolikat hindamist.

Nefrootilise raskusastmega proteiinuuria ja trombootiline mikroangiopaatia

Turuletulekujärgselt on teatatud väga vähestest nefrootilise raskusastmega proteiinuuria juhtudest kas koos neerufunktsiooni kahjustusega või ilma. Individuaalsete juhtude histoloogilised leiud vastasid

glomerulaarsele mikroangiopaatiale kas koos neeruveeni trombidega või ilma. Pärast Ofevi manustamise lõpetamist on täheldatud sümptomite möödumist, mõnel juhul püsis proteiinuuria. Ravi katkestamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel tekivad nefrootilise sündroomi nähud ja sümptomid.

VEGF-rajaja inhibiitoreid on seostatud trombootilise mikroangiopaatiaga (TMA), sh üksikud juhud nintedaniibiga. Kui nintedaniibiga ravitava patsiendil tuvastatakse TMA-ga seostatavad laboratoorsed või kliinilised leiud, tuleb ravi nintedaniibiga lõpetada ja teha põhjalik hindamine TMA suhtes.

Hüpertensioon

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

Pulmonaalhüpertensioon

Andmed Ofevi kasutamise kohta pulmonaalhüpertensiooniga patsientidel on piiratud hulgal. Raske pulmonaalhüpertensiooniga (südame minutimaht ≤ 2 l/min/m² või parenteraalne epoprostenooli/treprostiniili manustamine või äge parempoolne südamepuudulikkus) patsiente uuringutesse INBUILD ja SENSICIS ei kaasatud.

Raske pulmonaalhüpertensiooniga patsientidel ei tohi Ofevi kasutada.

Kerge kuni mõõduka pulmonaalhüpertensiooniga patsiente soovitatakse tähelepanelikult jälgida.

Haavaparanemishäired

Kliinilistes 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 pirifenidooni samaaegset kasutamist IPF-iga patsientidel. Selle tulemuste põhjal puuduvad tõendid olulise farmakokineetilise koostoime kohta nintedaniibi ja pirifenidooni koosmanustamisel (vt lõik 5.2). 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 pikenedamist ei täheldatud (lõik 5.1). Mõned teised türosiinkinaasi inhibiitorid avaldavad teadaolevalt toimet QT-intervallile, seega tuleb olla ettevaatlik nintedaniibi manustamisel QTc-intervalli pikenedamise 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 manustamine koos suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega ei muutnud olulisel määral suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

Nintedaniibi manustamine koos bosentaaniga ei muutnud nintedaniibi farmakokineetikat (vt lõik 5.2).

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 Ofeviga ravi ajal ja kasutada väga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi alguses, selle ajal ja vähemalt 3 kuud pärast Ofevi viimase annuse võtmist. Nintedaniib ei mõjuta olulisel määral etinüülöstradiooli ja levonorgestreeli plasmakontsentratsiooni (vt lõik 5.2). Suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite efektiivsust võivad häirida oksendamine ja/või kõhulahtisus või muud seisundid, mille puhul imendumine võib olla häiritud. Naistel, kes kasutavad suukaudseid hormonaalseid rasestumisvastaseid vahendeid ja kellel esineb selliseid seisundeid, tuleb soovitada kasutada alternatiivset väga efektiivset rasestumisvastast vahendit.

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 (vt lõik 4.3) ja rasedusteste tuleb teha enne ravi alustamist Ofeviga ja vajaduse korral ravi ajal.

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

Kui patsient rasestub Ofeviga ravi ajal, tuleb ravi katkestada ja patsienti tuleb teavitada potentsiaalsest riskist lootele.

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 Ofeviga 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 Ofeviga ravi ajal olla autojuhtimise või masinate käsitlemise ajal ettevaatlik.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

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

Teave valitud kõrvaltoimete ohjamise kohta vt lõik 4.4.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Tabelis 1 on esitatud kokkuvõtte kõrvaltoimetest MedDRA organsüsteemi klasside ja esinemissageduste kategooriate kaupa järgmiselt:

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).

Tabel 1. Kõrvaltoimete kokkuvõtte sageduskategooria järgi.

Organsüsteemi klass eelistermin	Idiopaatiline kopsufibroos	Esinemissagedus	
		Progresseeruva fenotüübiga teised kroonilised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (<i>interstitial lung diseases, ILD</i>)	Süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus
Vere ja lümfisüsteemi häired			
Trombotsütopeenia	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired			
Kehakaalu langus	sage	sage	sage
Söögiisu vähenemine	sage	väga sage	sage
Dehüdratsioon	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
Südame häired			
Müokardiinfarkt	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
Vaskulaarsed häired			
Veritsus (vt lõik 4.4)	sage	sage	sage
Hüpertensioon	aeg-ajalt	sage	sage
Aneurüsmid ja arteri- dissektatsioonid	teadmata	teadmata	teadmata
Seedetrakti häired			
Kõhulahtisus	väga sage	väga sage	väga sage
Iiveldus	väga sage	väga sage	väga sage
Kõhuvalu	väga sage	väga sage	väga sage
Oksendamine	sage	väga sage	väga sage
Pankreatiit	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
Koliit	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Maksa ja sapiteede häired			
Ravimitest tingitud maksakahjustus	aeg-ajalt	sage	aeg-ajalt
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	väga sage	väga sage	väga sage

Alaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine	sage	väga sage	sage
Aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse suurenemine	sage	sage	sage
Gammaglutamüültransferaasi (GGT) aktiivsuse suurenemine	sage	sage	sage
Hüperbilirubineemia	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
Vere aluselise fosfataasi (ALP) aktiivsuse suurenemine	aeg-ajalt	sage	sage
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			
Lööve	sage	sage	aeg-ajalt
Pruritus	aeg-ajalt	aeg-ajalt	aeg-ajalt
Alopeetsia	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
Neerude ja kuseteede häired			
Neerupuudulikkus (vt lõik 4.4)	teadmata	teadmata	aeg-ajalt
Proteinuuria	aeg-ajalt	aeg-ajalt	teadmata
Närvisüsteemi häired			
Peavalu	sage	sage	sage

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Kõhulahtisus

Kliinilistes uuringutes (vt lõik 5.1) oli kõhulahtisus kõige sagedamini teatatud seedetraktiga seotud kõrvaltoime. Enamikul patsientidest esines see kõrvaltoime kerge kuni mõõduka intensiivsusega. Enam kui 2/3 kõhulahtisusega patsientidest teatas kõhulahtisuse tekkest juba esimese kolme ravikuu jooksul. Enamikel patsientidel oli võimalik sümptomeid leevendada kõhulahtisusevastase ravi, annuse vähendamise või ravi katkestamisega (vt lõik 4.4). Tabelis 2 on esitatud kokkuvõtte kliinilistes uuringutes teatatud kõhulahtisuse juhtudest.

Tabel 2. Kõhulahtisus kliinilistes uuringutes 52 nädala jooksul

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Platseebo	Ofev	Platseebo	Ofev	Platseebo	Ofev
Kõhulahtisus	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Raske kõhulahtisus	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Kõhulahtisus, mille tagajärjel tuli Ofevi annust vähendada	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Kõhulahtisus, mille tagajärjel tuli Ofevi manustamine lõpetada	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine

INPULSIS-uuringutes teatati maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest (vt lõik 4.4) 13,6% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 2,6% platseeboga ravitud patsientidest. Uuringus INBUILD teatati maksaensüümide aktiivsuse suurenemisest 22,6% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 5,7% platseeboga ravitud patsientidest. Uuringus SENSCIS teatati maksaensüümide aktiivsuse

suurenemisest 13,2% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 3,1% platseeboga 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.

Veritsus

Kliinilistes uuringutes oli veritsuse esinemissagedus Ofeviga ravitud patsientidel veidi suurem või esinemissagedused olid ravirühmades sarnased (uuringus INPULSIS 10,3% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 7,8%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus INBUILD 11,1% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 12,7%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus SENSISCIS 11,1% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 8,3%-ga platseebot saanud patsientidest). Veritsuse korral teatati kõige sagedamini mittetõsisest ninaverejooksust. Tõsisest veritsusest teatati kahes ravirühmas harva (uuringus INPULSIS 1,3% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 1,4%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus INBUILD 0,9% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 1,5%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus SENSISCIS 1,4% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 0,7%-ga platseebot saanud patsientidest).

Turuletulekujärgselt teatatud veritsused hõlmavad muu hulgas seedetrakti, respiratoorse süsteemi ja kesknärvisüsteemi veritsusi. Kõige sagedamini esineb veritsust seedetraktis (vt lõik 4.4).

Proteinuuria

Kliinilistes uuringutes oli proteinuuria esinemissagedus väike ja ravirühmades sarnane (uuringus INPULSIS 0,8% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 0,5%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus INBUILD 1,5% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 1,8%-ga platseebot saanud patsientidest; uuringus SENSISCIS 1,0% Ofeviga ravitud patsientidest võrreldes 0,0%-ga platseebot saanud patsientidest). Kliinilistes uuringutes ei ole nefrootilisest sündroomist teatatud.

Turuletulekujärgselt on teatatud väga vähestest nefrootilise raskusastmega proteinuuria juhtudest kas koos neerufunktsiooni kahjustusega või ilma. Individuaalsete juhtude histoloogilised leiud vastasid glomerulaarsele mikroangiopaatialle kas koos neeruveeni trombidega või ilma. Pärast Ofevi manustamise lõpetamist on täheldatud sümptomite möödumist, mõnel juhul püsis proteinuuria. Ravi katkestamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel tekivad nefrootilise sündroomi nähud ja sümptomid (vt lõik 4.4).

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) 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 nintedanibi 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 mitteraske kõrvaltoime (nasofarüngiit), 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: L01EX09

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. Peale selle inhibeerib nintedaniib Lck (lümfootsüüdispetsiifilist valgu türosiinkinaasi), Lyn (valgu türosiinkinaasi lyn) ja Src (pro-onkogeeni valgu türosiinkinaasi src) ja CSF1R (*colony stimulating factor 1 receptor*, kolooniat stimuleeriva faktori 1 retseptori) kinaase. Nintedaniib seondub konkureerivalt nende kinaaside adenosiin trifosfaadi (ATP-d) seondumiskohaga ja blokeerib rakusisesed signaalikaskaadid, mille osalemist fibrootilise koe remodelleerimise patogeneesis on täheldatud interstitsiaalsete kopsuhaiguste korral.

Farmakodünaamilised toimed

Inimrakkudega tehtud *in vitro* uuringutes on nintedaniib inhibeerinud neid protsesse, mis oletatavasti osalevad fibrootilise patogeneesi käivitamisel, profibrootiliste mediaatorite vabastamisel perifeerse vere monotsüütidest ja makrofaagide polariseerimisel alternatiivselt aktiveeritud makrofaagideks. Nintedaniib inhibeerib elundite fibroosi põhiprotsesse, fibroplastide proliferatsiooni ja migratsiooni ning transformeerumist aktiivseks müofibroblasti fenotüübiks, ja rakuvälise maatriksi sekretsiooni. Loomkatsetes on nintedaniibil olnud IPF, SSc/SSc-ILD, reumatoidartriidiga seostatud-(RA)-ILD ja teiste elundite fibroosi mitmetes mudelites põletikuvastane toime ja kopsudes, nahal, südames, neerudes ja maksas fibroosivastane toime. Samuti avaldas nintedaniib mõju vaskulaarsele aktiivsusele. Ravim vähendas vaskulaarsete silelihaskude proliferatsiooni, kopsuveresoonte seinte paksust ja ummistunud kopsuveresoonte osakaalu, seeläbi vähendades naha mikrovaskulaarsete endoteelirakkude apoptoosi ja nõrgendades pulmonaalset vaskulaarset remodelleerumist.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Idiopaatiline kopsufibroos (IPF)

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 difusioonikapatsiteedi näitaja (hemoglobiini suhtes korrigeeritud DLCO) algväärtus oli < 30% eeldatavast. Patsiendid randomiseeriti suhtes 3:2 kahte rühma: kas 52 nädalat kestev Ofeviga 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 3.

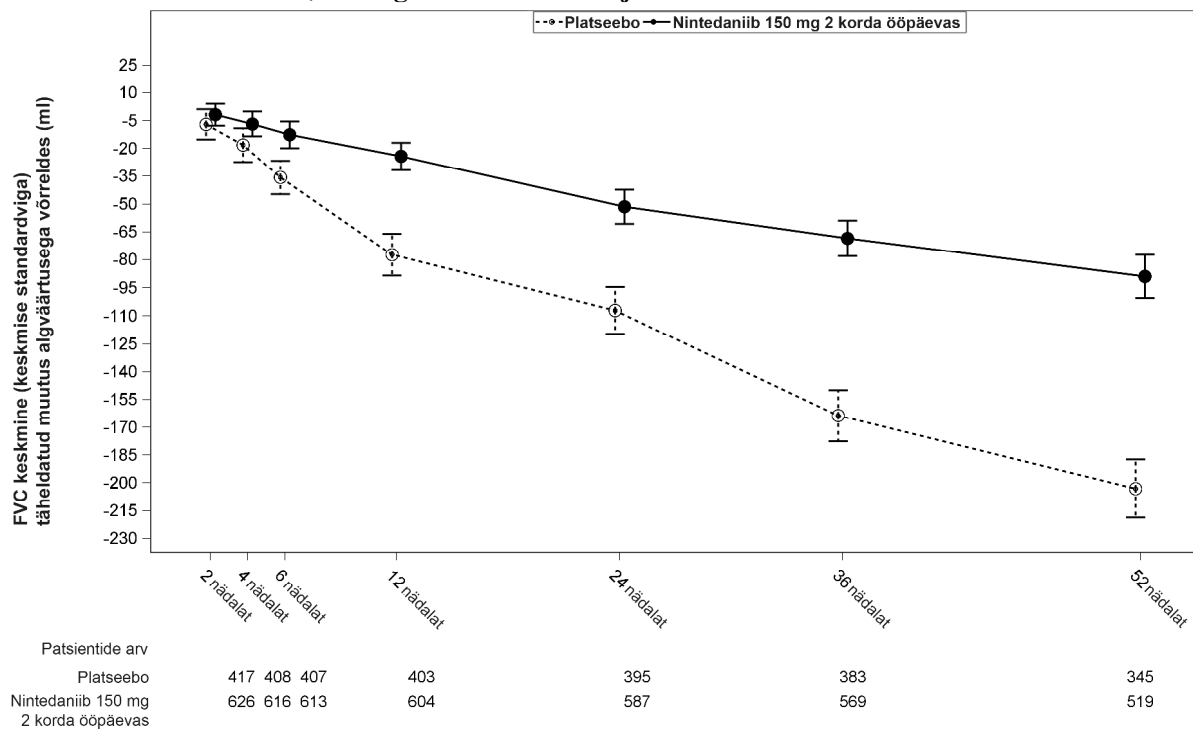
Tabel 3. FVC (ml) vähenemise määr aastas INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 uuringutes ning uuringute koondandmed ravitud patsientidel.

	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						

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 aastas (95% CI 69,2; 158,5) ja INPULSIS-2 uuringus 83,3 ml aastas (95% CI 37,6; 129,0).

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, kellele 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 4.

Tabel 4. 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 5. 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

INPULSIS-uuringute koondanalüüsi alusel oli ravielne SGRQ skoor nintedaniibi rühmas 39,51 ja platseeborühmas 39,58. Ravielse 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

INPULSIS-uuringute koondanalüüsi alusel täheldati nintedaniibi rühmas väiksemat esimese akuutse ägenemise riski võrreldes platseeboga. Uuringutulemused eraldi ja koondandmetena vt tabel 6.

Tabel 6. 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
Riskitiheduste 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.						

Eelnevalt määratletud tundlikkusanalüüsid oli vähemalt 1 kontrollitud, 52 nädala jooksul esinenud ägenemisega patsientidel esinenud ägenemise esinemissagedus 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; $p = 0,0010$).

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 7. 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.

Pikaajaline ravi Ofeviga IPF-iga patsientidel (INPULSIS-ON)

Ofevi avatud jätku-uuringusse kaasati 734 IPF-iga patsienti. Uuringus INPULSIS 52-nädalase raviperioodi lõpetanud patsiendid said jätku-uuringus INPULSIS-ON avatud ravi Ofeviga. Nii INPULSIS kui ka INPULSIS-ON uuringutes oli Ofeviga ravitud patsientide ekspositsiooni mediaanaeg 44,7 kuud (vahemik 11,9...68,3). Esialgssed efektiivsuse tulemusnäitajad olid muu hulgas FVC vähenemine aastas 192 nädala jooksul: see oli kõigil ravitud patsientidel -135,1 (5,8) ml aastas ja langes kokku INPULSIS III faasi uuringutes Ofeviga ravitud patsientidel täheldatud vähenemise määraga aastas (-113,6 ml aastas). Ofevi kõrvaltoimete profiil oli uuringus INPULSIS-ON ja INPULSIS III faasi uuringutes sarnane.

Kaugelearenenud kopsufunktsiooni kahjustusega IPF-iga patsiendid (INSTAGE)

INSTAGE oli 24-nädalane mitmekeskuseline, prospektiivne, randomiseeritud, topeltpime paralleelrühmadega kliiniline uuring IPF-iga patsientidel, kellel oli kaugelearenenud kopsufunktsiooni kahjustus (DLCO $\leq 35\%$). Neist 136 patsienti said Ofevi monoterapiat. Esmase tulemusnäitaja andmed näitasid, et lähtuvalt korrigeeritud keskmisest muutusest algtaasemega võrreldes vähenes St Georges'i respiratoorse küsimustiku (*St Georges Respiratory Questionnaire*, SGRQ) üldskoor 12. nädalaks -0,77 ühiku võrra. *Post hoc* võrdlus näitas, et nende patsientide FVC vähenemine oli kooskõlas FVC vähenemisega uuringu INPULSIS III faasis Ofeviga ravitud patsientidel, kelle haigus ei olnud nii kaugele arenenud.

Ofevi ohutuse ja talutavuse profiil kaugelearenenud kopsufunktsiooni kahjustusega IPF-iga patsientidel oli kooskõlas uuringu INPULSIS III faasis täheldatuga.

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

Nintedaniibi ja pirfenidooni samaaegset ravi on uuritud avatud randomiseeritud uuringus, kus 105 randomiseeritud patsiendile manustati 12 nädala jooksul nintedaniibi annuses 150 mg kaks korda ööpäevas koos pirfenidooniga (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 patsientidel, keda raviti kas nintedaniibi ja pirfenidooniga või ainult nintedaniibiga.

Keskmsed (SE) FVC absoluutmuutused 12 nädalal võrreldes uuringueelsete näitajatega olid nintedaniibi ja pirfenidooniga ravitud patsientidel (n = 48) -13,3 (17,4) ml võrreldes ainult nintedaniibiga ravitud patsientidega (n = 44) -40,9 (31,4) ml.

Progresseeruva fenotüübiga teised kroonilised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d)

Ofevi kliinilist efektiivsust on uuritud progresseeruva fenotüübiga teiste krooniliste fibroseerivate ILD-dega patsientidel topeltpimedas randomiseeritud, platseebokontrolliga III faasi uuringus (INBUILD). IPF-iga patsiente uuringusse ei kaasatud. Kroonilise fibroseeriva ILD kliinilise diagnoosiga patsiendid valiti välja juhul, kui neil oli kõrglahutusega kompuutertomograafia (*high resolution computed tomography*, HRCT) uuringu põhjal oluline fibroos (fibroseerumine üle 10%) ja neil esinesid progressiooni kliinilised nähud (määratletud FVC vähenemisena $\geq 10\%$, FVC vähenemisena $\geq 5\%$ ja $< 10\%$ koos sümptomite või piltuuringu tulemuste halvenemisega või sümptomite halvenemise ja piltuuringu tulemuste halvenemisena, mis kõik esinesid 24 kuu jooksul enne skriinimist). Patsientidel pidi olema FVC 45% eeldatavast või suurem ja DLCO 30% kuni alla 80% eeldatavast. Patsientidel pidi haigus olema progresseerunud hoolimata sellest, et nad oli saanud ravi, mida peeti kliinilises praktikas patsiendi ILD tüübile asjakohaseks.

Kokku randomiseeriti 663 patsienti suhtes 1 : 1 saama kas Ofevit annuses 150 mg kaks korda ööpäevas või sobivat platseebot vähemalt 52 nädala jooksul. Ofevi mediaanne ekspositsioon oli kogu uuringu jooksul 17,4 kuud ja Ofevi keskmine ekspositsioon oli kogu uuringu jooksul 15,6 kuud. Randomiseerimine stratifitseeriti HRCT-uuringuga tuvastatud fibrootilise mustri järgi, mida hindasid tsentraalsed lugejad. Randomiseeriti 412 patsienti, kellel oli HRCT-uuringu põhjal tavalisele interstitsiaalsele kopsupõletikule (*usual interstitial pneumonia*, UIP) omane fibrootiline muster, ja 251 patsienti, kellel tuvastati HRCT-uuringuga muud fibrootilised mustrid. Selle uuringu analüüsi jaoks määratleti 2 põhipopulatsiooni: kõik patsiendid (kogu populatsioon) ja HRCT-uuringu järgi UIP-le omase fibrootilise mustri patsiendid. Patsiendid, kellel tuvastati HRCT-uuringuga muud fibrootilised mustrid, moodustasid täiendava populatsiooni.

Esmane tulemusnäitaja oli forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) (milliliitrites) vähenemise määr aastast, hinnatuna 52 nädala jooksul. Peamised teised tulemusnäitajad olid Kingi interstitsiaalse kopsuhaiguse lühiküsimustiku (*King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*, K-BILD) koguskoori absoluutne muutus 52. nädalal võrreldes uuringueelse skooriga, aeg ILD esimese akuutse ägenemiseni või surmani 52 nädala jooksul ja aeg surmani 52 nädala jooksul.

Patsientide keskmine (standardhälve [*standard deviation* (SD), min...max]) vanus oli 65,8 (9,8; 27...87) aastat, keskmine eeldatav FVC protsent oli 69,0% (15,6; 42...137). Uuringus esindatud patsiendirühmades olid ILD põhihaiguse kliinilised diagnoosid järgmised: ülitundlikkuspneumoniit (26,1%), autoimmuunsed ILD-d (25,6%), idiopaatiline mittespetsiifiline interstitsiaalne kopsupõletik (18,9%), mitteklassifitseeritav idiopaatiline interstitsiaalne kopsupõletik (17,2%) ja muud ILD-d (12,2%).

Uuring INBUILD ega selle võimsus ei olnud kavandatud tõendusmaterjali saamiseks nintedaniibi kasulikkuse kohta spetsiifiliste diagnoosidega alarühmades. ILD diagnooside järgi moodustatud

alarühmades ilmsid sarnased toimed. Nintedaniibi kasutamise kogemus väga harva_esinevate progresseeruvate fibroseerivate ILD-de ravis on piiratud.

FVC vähenemise määr aastas

FVC (milliliitrites) vähenemise määr aastas vähenes 52 nädala jooksul oluliselt: 107,0 ml võrra Ofevit saanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega (tabel 8), mis vastab 57,0%-lisele suhtelisele ravitoimele.

Tabel 8: FVC (ml) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul

	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	331	332
Vähenemise määr ¹ (SE) 52 nädala jooksul	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Võrdlus platseeboga		
Erinevus ¹		107,0
95% CI		(65,4; 148,5)
p-väärtus		< 0,0001

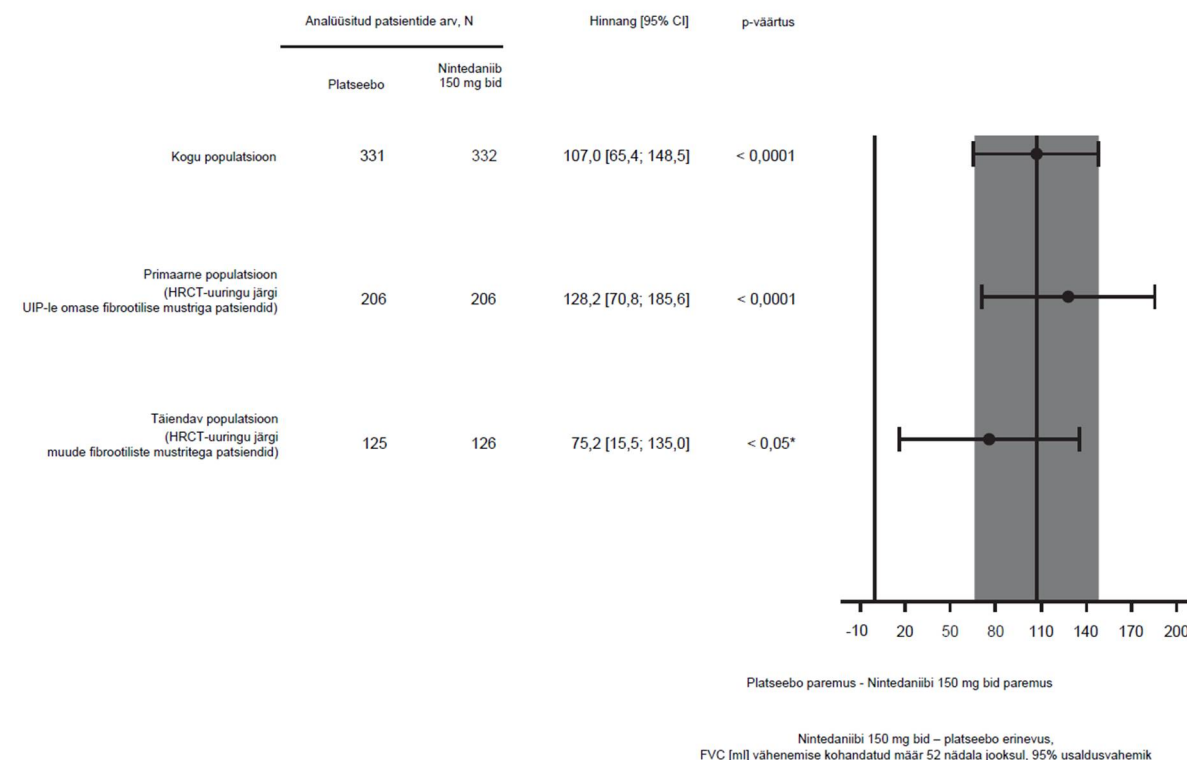
¹ Põhineb juhusliku koefitsiendiga regressioonimudelil, mille fikseeritud kategoriaalsed muutujad olid ravi, muster HRCT-uuringu järgi, fikseeritud pidevad muutujad olid aeg ja uuringueelne FVC [ml], ning mis hõlmas ravi-aja ja uuringueelsete väärtuste-aja interaktsioone.

SE (*standard error*): standardviga

CI (*confidence interval*): usaldusvahemik

Sarnaseid tulemusi täheldati teises põhipopulatsioonis, mis hõlmas HRCT-uuringu järgi UIP-le omase fibrootilise muustriga patsiente. Ravitoime oli samasugune täiendavas populatsioonis, mis hõlmas patsiente, kellel tuvastati HRCT-uuringuga muud fibrootilised muustrid (interaktsiooni p-väärtus 0,2268) (joonis 2).

Joonis 2 Blobogramm: FVC (ml) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul patsiendipopulatsioonide kaupa



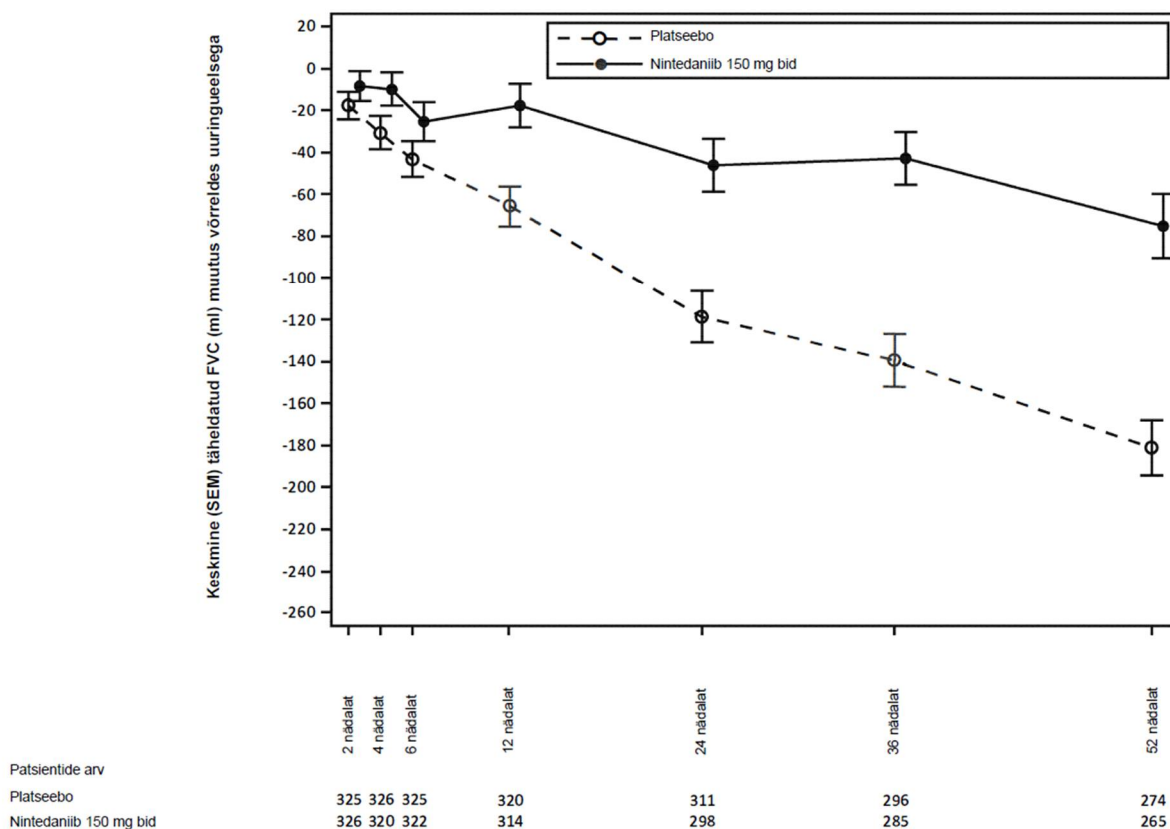
* nominaalne p-väärtus (p = 0,014)

bid = kaks korda ööpäevas

Ofev vähendas FVC (ml) vähenemise määra aastas, seda toimet kinnitati kõigi eelmääratletud tundlikkusanalüüsides ja eelmääratletud efektiivsuse alarühmades (soo, vanuserühma, rassilise kuuluvuse, eeldatava uuringueelse FVC % ja ILD põhihaiguse algse kliinilise diagnoosi järgi) täheldati ühesuguseid tulemusi.

Joonisel 3 on esitatud FVC muutus aja jooksul võrreldes uuringueelsega ravirühmade kaupa.

Joonis 3 Keskmise (SEM) täheldatud FVC (ml) muutus võrreldes uuringueelsega 52 nädala jooksul



bid = kaks korda ööpäevas

Lisaks täheldati Ofevi head toimet eeldatava FVC % kohandatud keskmisele absoluutmuutusele 52. nädalal võrreldes uuringueelsega. Eeldatava FVC % kohandatud keskmine absoluutmuutus 52. nädalal võrreldes uuringueelsega oli nintedaniibi rühmas väiksem (-2,62%) kui platseeborühmas (-5,86%). Kohandatud keskmine erinevus ravirühmade vahel oli 3,24 (95% CI: 2,09; 4,40; nominaalne $p < 0,0001$).

FVC osas reageerijate analüüs

FVC osas reageerijate (määratletud kui patsiendid, kellel ei olnud eeldatava FVC % väärtuse suhteline vähenemine suurem kui 5%) osakaal oli Ofevi rühmas suurem kui platseeborühmas. Sarnaseid tulemusi täheldati ka analüüsides, milles kasutati 10%-list läviväärtust (tabel 9).

Tabel 9: FVC osas reageerijate osakaal 52. nädalal uuringus INBUILD

	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	331	332
5% läviväärtus		
FVC osas reageerijate arv (%) ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Võrdlus platseeboga		
Šansside suhe ²		2,01
95% CI		(1,46; 2,76)
Nominaalne p-väärtus		< 0,0001
10% läviväärtus		
FVC osas reageerijate arv (%) ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Võrdlus platseeboga		
Šansside suhe ²		1,42
95% CI		(1,04; 1,94)
Nominaalne p-väärtus		0,0268

¹ Reageerivad patsiendid on need, kellel ei olnud suhteline vähenemine rohkem kui 5% või rohkem kui 10% eeldatava FVC % väärtusest, olenevalt kasutatavast läviväärtusest; FVC-d hinnati 52. nädalal (patsiente, kelle kohta andmed 52. nädala puudusid, peeti mittereageerijateks).

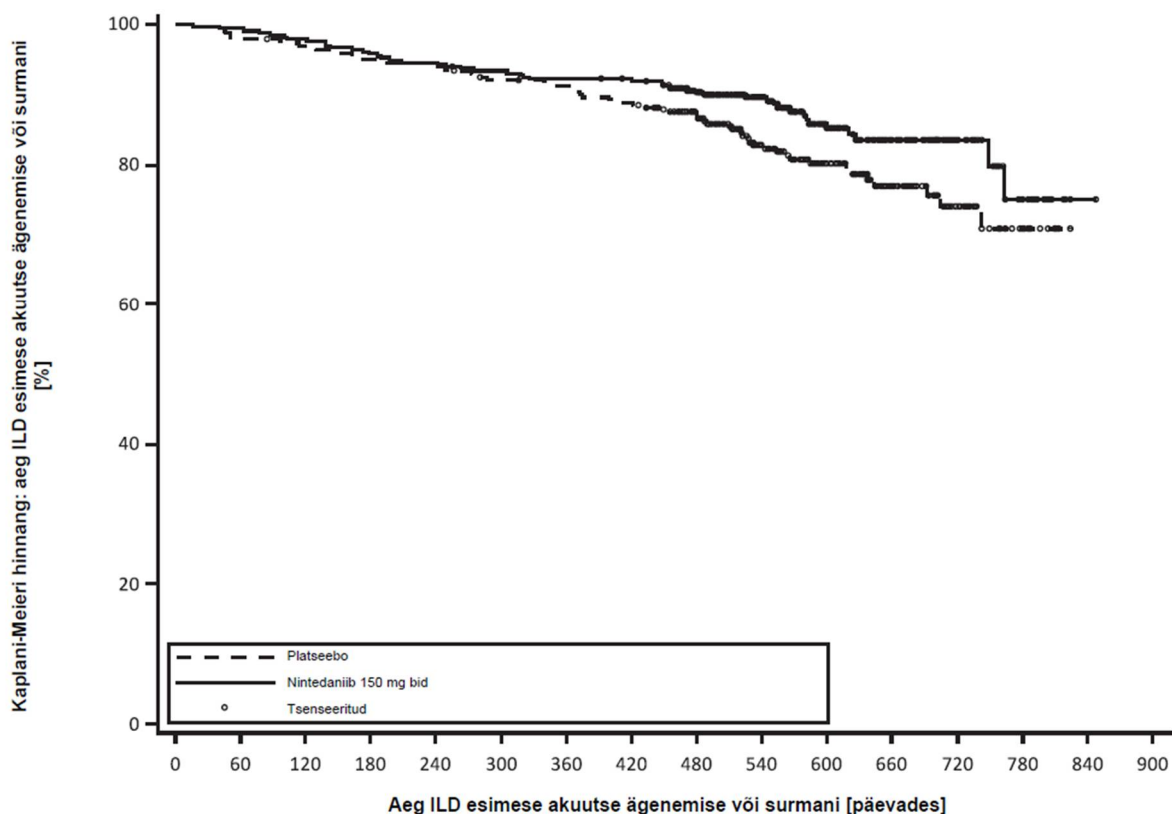
² Põhineb logistilisel regressioonimudelil, mille pidev kovariant oli uuringueelne eeldatav FVC % ja binaarne kovariant oli muster HRCT-uuringu järgi.

Aeg ILD esimese akuutse ägenemise või surmani

Kogu uuringu jooksul esines 13,9% Ofevi rühma patsientidest ja 19,6% platseeborühma patsientidest vähemalt üks ILD esimese akuutse ägenemise juht või surm. Riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) oli 0,67 (95% CI: 0,46; 0,98; nominaalne p = 0,0387), mis näitab Ofevi saanud patsientidel ILD esimese akuutse ägenemise juhu esinemise või surma riski 33% vähenemist võrreldes platseebot saanud patsientidega (joonis 4).

Joonis 4

Kaplani-Meieri kõver: aeg ILD esimese akuutse ägenemise või surmani kogu uuringu jooksul



Ohustatute arv	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0
Placebo	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0
Nintedanib 150 mg bid	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0

bid = kaks korda ööpäevas

Elulemuse analüüs

Ofevi rühmas oli surma risk väiksem kui platseeborühmas. HR oli 0,78 (95% CI: 0,50; 1,21; nominaalne p = 0,2594), mis näitab Ofevi saanud patsientidel surma riski 22% vähenemist võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Aeg progressioonini (eeldatava FVC % absoluutne vähenemine ≥ 10%) või surmani

Uuringus INBUILD vähenes Ofeviga ravitud patsientidel progressiooni (eeldatava FVC % absoluutne vähenemine ≥ 10%) või surma risk. Ofevi rühmas esines neid 40,4% patsientidest ja platseeborühmas 54,7% patsientidest. HR oli 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83; p = 0,0003), mis näitab Ofevi saanud patsientidel progressiooni (eeldatava FVC % absoluutne vähenemine ≥ 10%) või surma riski 34% vähenemist võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Elukvaliteet

K-BILDI koguskoori kohandatud keskmine muutus 52. nädalal võrreldes uuringueelsega oli -0,79 ühikut platseeborühmas ja 0,55 ühikut Ofevi rühmas. Ravirühmade vaheline erinevus oli 1,34 (95% CI: -0,31; 2,98; nominaalne p = 0,1115).

L-PF-i (*Living with Pulmonary Fibrosis*, elu pulmonaalfibroosiga) sümptomite düspnoe valdkonna skoori kohandatud keskmine absoluutmuutus võrreldes uuringueelsega oli 52. nädalal Ofevi rühmas 4,28 ja platseeborühmas 7,81. Rühmadevaheline kohandatud keskmine erinevus oli -3,53 (95% CI: -6,14; -0,92; nominaalne p = 0,0081) Ofevi kasuks. L-PF-i sümptomite köha valdkonna skoori kohandatud keskmine absoluutmuutus võrreldes uuringueelsega oli 52. nädalal Ofevi rühmas -1,84 ja

platseeborühmas 4,25. Rühmadevaheline kohandatud keskmine erinevus oli –6,09 (95% CI: –9,65; –2,53; nominaalne p = 0,0008).

Süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus (SSc-ILD)

Ofevi kliinilist efektiivsust on uuritud SSc-ILD-ga patsientidega tehtud topeltpimedas randomiseeritud, platseebokontrolliga III faasi uuringus (SENSCIS). Patsientidel diagnoositi SSc-ILD Ameerika Reumatoloogiakolledži / Euroopa Reumavastase Liiga süsteemse skleroosi 2013. a klassifitseerimiskriteeriumite järgi ja rindkere peeneralduskompuutertomograafia (*high resolution computed tomography*, HRCT) uuringuga, mis tehti 12 kuu jooksul enne seda. Kokku randomiseeriti 580 patsienti suhtes 1 : 1 saama vähemalt 52 nädala jooksul kas Ofevi 150 mg kaks korda ööpäevas või sobivat platseebot; neist said ravi 576 patsienti. Randomiseerimine stratifitseeriti topoisomeraasivastase antikeha (*antitopoisomerase antibody*, ATA) olemasolu või puudumise alusel. Patsiendid said pimendatud uuringuravi kuni 100 nädalat (Ofevi ekspositsiooni mediaanne kestus 15,4 kuud; keskmine Ofevi ekspositsioon 14,5 kuud).

Esmane tulemusnäitaja oli FVC vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul. Peamised teised tulemusnäitajad olid modifitseeritud Rodnani nahaskoori (*modified Rodnan Skin Score*, mRSS) absoluutne muutus 52. nädalal võrreldes algväärtusega ja Saint George'i hingamisküsimustiku (SGRQ) koguskoori absoluutne muutus 52. nädalal võrreldes algnäitajatega.

Üldpopulatsioonist oli 75,2% naissoost. Keskmine (standardhälve [*standard deviation*, SD, min-max]) vanus oli 54,0 (12,2; 20...79) aastat. Kokku oli 51,9% patsientidest difuusne kutaanne süsteemne skleroos (SSc) ja 48,1% patsientidest oli piiratud kutaanne SSc. Esmakordsest mitte-Raynaud' sümptomi tekkest möödunud aeg oli keskmiselt (SD) 3,49 (1,7) aastat. Uuringueelselt sai 49,0% patsientidest stabiilset ravi mükofenolaadiga (46,5% mükofenolaatmofetiiliga; 1,9% mükofenolaatnaatriumiga; 0,5% mükofenoolhappega). Nii mükofenolaadiga ravitavate patsientide kui ka mükofenolaadiga ravi mittesaavate patsientide ohutusprofiilid olid uuringueelselt võrreldavad.

FVC vähenemise määr aastas

FVC (ml) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul oli Ofevi saanud patsientidel oluliselt väiksem (41,0 ml) kui platseebot saanud patsientidel (tabel 10); see vastab suhtelisele ravitoimele 43,8%.

Tabel 10. FVC (ml) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul

	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	288	287
Vähenemise määr ¹ (SE) 52 nädala jooksul	–93,3 (13,5)	–52,4 (13,8)
Võrdlus platseeboga		
Erinevus ¹		41,0
95% CI		(2,9; 79,0)
p-väärtus		< 0,05

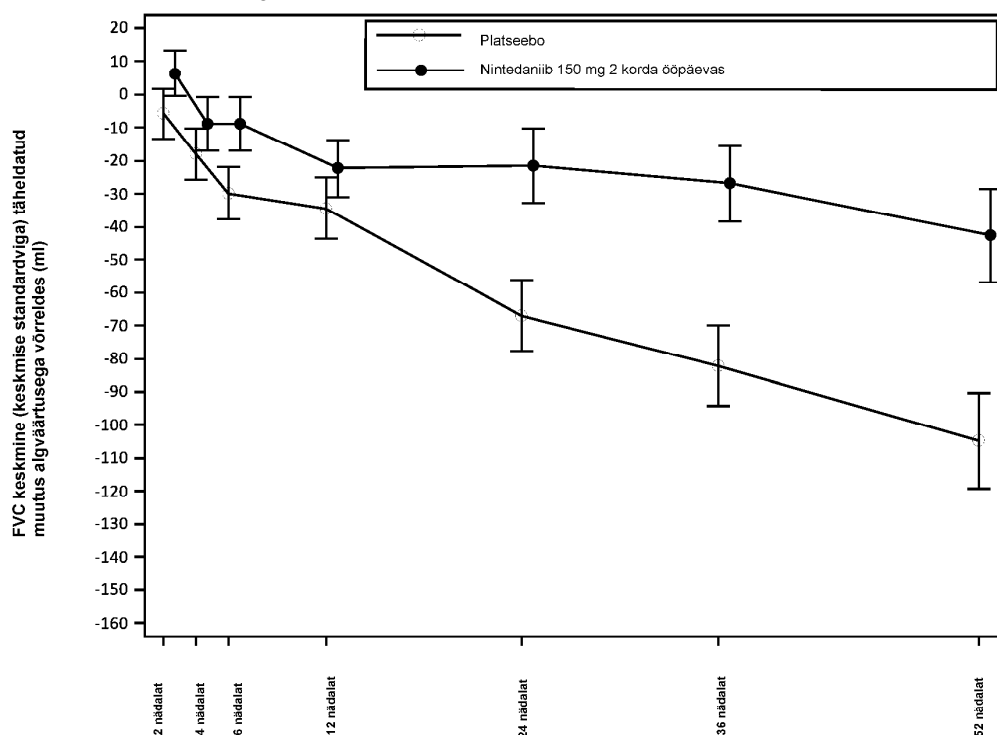
¹ Põhineb juhusliku koefitsiendiga regressioonimudelil, mille fikseeritud kategoriaalsed muutujad olid ravi, ATA ja sugu, fikseeritud pidevad muutujad uuringueelne FVC [ml], vanus ja pikkus, ning mis hõlmas ravi-aja ja uuringueelsete väärtuste-aja interaktsiooni. Juhuslikku efekti kasutati patsiendispetsiifilise konstandi ja aja puhul. Ühe konkreetse patsiendi vead modelleeriti struktureerimata dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil. Patsientidevaheline varieeruvus modelleeriti dispersioonikomponentidega dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil.

Ofev vähendas FVC vähenemise määra aastas kõigis eelmääratletud tundlikkusanalüüsides sarnaselt ja heterogeensust eelmääratletud alarühmades (nt vanuse, soo ja mükofenolaadi kasutamise või mittekasutamise järgi) ei tuvastatud.

Lisaks täheldati sarnast toimet kopsufunktsiooni teistele tulemusnäitajatele, nt FVC (ml) absoluutsele muutusele 52. nädalal võrreldes algväärtusega (joonis 5 ja tabel 11) ning FVC eeldatavale vähenemise määrale protsentides 52 nädala jooksul (tabel 12), mis veelgi tõendavad Ofevi SSc-ILD progresseerumist aeglustavat toimet. Lisaks oli Ofevi rühmas vähem neid patsiente, kellel oli FVC absoluutne vähenemine suurem kui oletatav 5% (20,6% Ofevi rühmas vs. 28,5% platseeborühmas, šansside suhe = 0,65; $p = 0,0287$). FVC suhteline vähenemine milliliitrites $> 10\%$ oli mõlemas rühmas võrreldav (16,7% Ofevi rühmas vs. 18,1% platseeborühmas, šansside suhe = 0,91; $p = 0,6842$). Analüüsid kasutati 52. nädalal puuduva FVC väärtuse asemel patsiendil ravi ajal mõõdetud kõige halvemat väärtust.

Kuni 100 nädala (ravi maksimaalne kestus uuringus SENSICIS) andmete uurival analüüsil ilmnis, et Ofeviga ravi toime SSc-ILD progresseerumise aeglustumisele püsis üle 52 nädala.

Joonis 5. Keskmine (SEM) täheldatud FVC muutus (ml) aja jooksul algväärtusega võrreldes 52 nädala jooksul



Patsientide arv	283	281	280	283	280	268	257
Platseebo	283	281	273	278	265	262	241
Nintedaniib 150 mg 2 korda ööpäevas							

Tabel 11. FVC (ml) absoluutne muutus 52. nädalal võrreldes algväärtusega

	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	288	288
Keskmine (standardhälve) uuringueelselt	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Keskmine ¹ (standardviga) muutus 52. nädalal võrreldes uuringueelsega	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Võrdlus platseeboga		
Keskmine ¹		46,4
95% CI		(8,1; 84,7)
p-väärtus		< 0,05

¹ Põhineb korduvmõõtmistega segamudelil (*Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM), mille fikseeritud kategoriaalsed muutujad olid ATA, visiit, ravi-visiidi interaktsioon, uuringueelsete andmete-visiidi interaktsioon, vanus, sugu ja pikkus. Kordusmõõdetav faktor oli visiit. Ühe konkreetse patsiendi vead modelleeriti struktureerimata dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil. Kohandatud keskmine põhines kõigi mudeliga analüüsitud patsientide andmetel (mitte ainult nende patsientide andmetel, kelle kohta olid uuringueelsed andmed ja mõõtmistulemused 52. nädalal).

Tabel 12. FVC (oletatav %) vähenemise määr aastas 52 nädala jooksul

	Platseebo	Ofev 150 mg kaks korda ööpäevas
Analüüsitud patsientide arv	288	287
Vähenemise määr ¹ (SE) 52 nädala jooksul	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Võrdlus platseeboga		
Erinevus ¹		1,15
95% CI		(0,09; 2,21)
p-väärtus		< 0,05

¹ Põhineb juhusliku koefitsiendiga regressioonimudelil, mille fikseeritud kategoriaalsed muutujad olid ravi, ATA, fikseeritud pidevad muutujad aeg ja uuringueelne FVC [oletatav %], ning mis hõlmas ravi-aja ja uuringueelsete väärtuste-aja interaktsioone. Juhuslikku efekti kasutati patsiendispetsiifilise konstandi ja aja puhul. Ühe konkreetse patsiendi vead modelleeriti struktureerimata dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil. Patsientidevaheline varieeruvus modelleeriti dispersioonikomponentidega dispersiooni-kovariatsioonimaatriksi abil.

Modifitseeritud Rodnani nahaskoori (mRSS) muutus 52. nädalal võrreldes algväärtusega

Kohandatud keskmised absoluutsed mRSS-i muutused 52. nädalal võrreldes algväärtusega olid Ofevi rühmas (-2,17 (95% CI -2,69; -1,65)) ja platseeborühmas (-1,96 (95% CI -2,48; -1,45)) võrreldavad. Kohandatud keskmine erinevus ravirühmade vahel oli -0,21 (95% CI -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Saint George'i hingamisküsimustiku (SGRQ) koguskoori muutus 52. nädalal võrreldes algnäitajatega

Kohandatud keskmised absoluutsed SGRQ üldskoori muutused võrreldes algväärtustega olid 52. nädalal Ofevi rühmas (0,81 (95% CI -0,92; 2,55)) ja platseeborühmas (-0,88 (95% CI -2,58; 0,82)) võrreldavad. Kohandatud keskmine erinevus ravirühmade vahel oli 1,69 (95% CI -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Elulemuse analüüs

Suremus kogu uuringu jooksul oli Ofevi rühmas (N = 10; 3,5%) ja platseeborühmas (N = 9; 3,1%) võrreldav. Analüüsides surmani kulunud aega kogu uuringu jooksul, saadi tulemuseks riskitiheduste suhe 1,16 (95% CI 0,47, 2,84; p = 0,7535).

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 tasakaalukontsentratsioon 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 plasmast, 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 plasmast 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, progresseeruva fenotüübiga teiste krooniliste fibroosivateILD-dega patsientidel, SSc-ILD-ga 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), alkohoolitarbimine 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 ülestitrimist annuseni 801 mg kolm korda ööpäevas (tasakaalukontsentratsiooni seisundis) (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 samaaegset 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).

Manustamine koos bosentaaniga

Spetsiifilises farmakokineetika uuringus uuriti Ofevi ja bosentaani samaaegset kasutamist tervetel vabatahtlikel. Osalejatele manustati Ofevi üksikannus 150 mg enne ja pärast mitut 125 mg bosentaani annust kaks korda ööpäevas (tasakaalukontsentratsiooni seisundis). Kohandatud geomeetriliste keskmiste suhted (90% CI) olid nintedaniibi (n = 13) C_{max} and $AUC_{0...tz}$ puhul vastavalt 103% (86...124%) ja 99% (91...107%), mis näitas, et nintedaniibi manustamine koos bosentaaniga ei muutnud nintedaniibi farmakokineetikat.

Manustamine koos suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahenditega

Spetsiaalses farmakokineetika uuringus manustati SSc-ILD-ga naissoost patsientidele 30 µg etüüülöstradioli ja 150 µg levonorgestreeli kombinatsiooni üksikannus enne ja pärast 150 mg nintedaniibi manustamist kaks korda ööpäevas vähemalt 10 päeva jooksul. Kohandatud geomeetriliste keskmiste suhted (90% CI) olid vastavalt etüüülöstradioli puhul 117% (108...127%; C_{max}) ja 101% (93...111%; AUC_{0-tz}) ning levonorgestreeli puhul 101% (90...113 %; C_{max}) ja 96% (91...102%; AUC_{0-tz}) (n = 15), mis näitab, et nintedaniibi samaaegsel manustamisel ei ole olulist mõju etüüülöstradioli ja levonorgestreeli plasmakontsentratsioonile.

Ekspositsiooni ja ravivastuse vaheline seos

Ekspositsiooni ja ravivastuse vahelise seose analüüs IPF-i ja progresseeruva fenotüübiga teiste krooniliste fibroseerivateILD-dega patsientidel näitas nõrka seost nintedaniibi plasmaekspositsiooni ja ALAT-i ja/või ASAT-i aktiivsuse suurenemise vahel. Tegelik manustatud annus võib sobida paremini mis tahes raskusega kõhulahtisuse tekkeriski prognoosimiseks, isegi kui plasmaekspositsiooni ei saa riski määratleva tegurina välistada (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 toimemehhanismiga (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.

Reproduktsioonitoksilisus

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 kerget teratogeenset mõju aksiaalsele skeetile 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 100 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

Ofev 150 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 ja käsitlemiseks

Kapsli sisuga kokkupuute korral tuleb käed kohe ohtra veega puhtaks pesta (vt lõik 4.2).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Ofev 100 mg pehmekapslid

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg pehmekapslid

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 15. jaanuar 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 23. september 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- 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(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

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
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
SN
NN

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 JÄÄTME-MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
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
SN
NN

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

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 nintedaniib, mis on nn türosiinkinaasi inhibiitorite klassi kuuluv ravim, ja seda kasutatakse idiopaatilise kopsufibroosi (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*), progresseeruva fenotüübiga teiste krooniliste fibroseerivate interstitsiaalsete kopsuhaigustega (ILD-d, *interstitial lung diseases*) ning süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalse kopsuhaiguse (SSc-ILD, *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*) raviks täiskasvanutel.

Idiopaatiline kopsufibroos (IPF)

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 edasist armistumist ja jäigastumist.

Progresseeruva fenotüübiga teised kroonilised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d)

Peale IPF-i on muid seisundeid, mis põhjustavad aja jooksul kopsudes olevate kudede paksenemist, jäigastumist ja armistumist (kopsufibroos) ja mis jätkuvalt halvenevad (progresseeruva fenotüübiga). Sellised seisundid on näiteks ülitundlikkuspneumoniit, autoimmuunsed ILD-d (nt reumatoidartriidiga seotud ILD), idiopaatiline mittespetsiifiline interstitsiaalne kopsupõletik, mitteklassifitseeritav idiopaatiline interstitsiaalne kopsupõletik ja muud ILD-d. Ofev aitab vähendada kopsude edasist armistumist ja jäigastumist.

Süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus (SSc-ILD)

Süsteemne skleroos (SSc), mida nimetatakse ka sklerodermaks, on harvaesinev krooniline autoimmuunhaigus, mis kahjustab sidekude paljudes kehaosades. SSc põhjustab naha ja siseorganite, nt kopsude fibroosi (armistumist ja jäigastumist). Kui fibroos on kahjustanud kopsu, nimetatakse seda interstitsiaalseks kopsuhaiguseks (ILD) ja haigust nimetatakse süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalseks kopsuhaiguseks (SSc-ILD). Kopsufibroosi tagajärjel väheneb hapniku imendumine vereringesse ja kopsude hingamisvõime. Ofev aitab vähendada kopsude edasist armistumist ja jäigastumist.

2. Mida on vaja teada enne Ofevi võtmist

Ofevi ei tohi võtta

- kui olete rase;
- 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 olnud probleeme maksaga;
- kui teil on või on olnud probleeme neerudega või kui teie uriinis on tuvastatud valgusisalduse suurenemine;
- kui teil on või on olnud probleeme veritsustega;
- kui te võtate trombide tekke ennetamiseks verd vedeldavaid ravimeid (nt varfariin, fenprokumoon või hepariin);
- kui te võtate pիրfenidooni, sest see võib suurendada kõhulahtisuse, iivelduse, oksendamise ja maksaprobleemide tekkeohtu;
- kui teil on või on 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.
- kui teil on kõrge vererõhk;
- kui teil on ebanormaalselt kõrge vererõhk kopsuveresoontes (pulmonaalne hüpertensioon);
- kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresoone sein laienemine ja nõrgenemine) või veresoone sein rebend.

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 tekivad samal ajal tugev valu või krampid maos, helepunane veri roojas või kõhulahtisus, sest need võivad olla ebapiisavast verevarustusest tingitud soolepõletiku sümptomid;
- kui teil tekib jäseme valu, paistetus, punetus või jäse muutub soojaks, sest see võib olla veenis (teatud veresoone) 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;
- kui teil tekivad verevalumid, veritsus, palavik, väsimus ja segasus. Need võivad olla trombootiliseks mikroangiopaatiaks (TMA) nimetatava veresoonte kahjustuse nähud.

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.

Ofevil võib teatud teiste ravimitega olla koostoimeid. 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.

Rasedus

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

Enne Ofeviga ravi alustamist peate tegema rasedustesti veendumaks, et te ei ole rase. Pidage nõu oma arstiga.

Rasestumisvastased vahendid

- Fertiilses eas naised peavad Ofeviga ravi alustamisel, selle ajal ja vähemalt 3 kuud pärast ravi lõppu kasutama raseduse vältimiseks väga efektiivset rasestumisvastast vahendit.
- Pidage kõige sobivamate rasestumisvastaste vahendite leidmiseks nõu oma arstiga.
- Oksendamine ja/või kõhulahtisus või muud seedetrakti seisundid võivad mõjutada suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, näiteks rasestumisvastaste tablettide imendumist ja vähendada nende efektiivsust. Seetõttu pidage selliste seisundite tekkimise korral nõu oma arstiga muu, sobivama rasestumisvastase meetodi osas.
- Kui te Ofeviga ravi ajal rasestute või arvate end olevat rase, siis rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile.

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ofev võib mõjutada kergelt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. 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.

Soovitatav annus on üks 100 mg kapsel kaks korda ööpäevas (kokku 200 mg ööpäevas). Võtke kapslid kaks korda ööpäevas, ligikaudu 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 kapsleid. Kapslid on soovitatav võtta koos toiduga, s.t kas söögi ajal või vahetult enne või pärast sööki. Ärge avage ega purustage kapslit (vt lõik 5).

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 soovitustele.

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 Ofeviga 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 paju 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 alljärgnevaid kõrvaltoimeid.

Kui teil esineb kõrvaltoimeid, pidage nõu oma arstiga.

Idiopaatiline kopsufibroos (IPF)

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;
- peavalu.

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

- kõhunäärmepõletik;
- jämesoolepõletik;
- tõsised probleemid maksaga;
- vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia);
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- ikterus, mis on vere suurest bilirubiinisaldusest tingitud naha ja silmavalgete kollasus;
- sügelus;
- südameinfarkt;
- juuste väljalangemine (alopeesia);
- valgusisalduse suurenemine uriinis (proteinuuria).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- neerupuudulikkus;
- veresoonesina laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid).

Progressseeruva fenotüübiga teised kroonilised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d)

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

- iiveldus;
- oksendamine;
- isutus;
- valu alakehas (kõhus);
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10st)

- kehakaalu langus;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- veritsused;
- tõsised probleemid maksaga;
- lööve;
- peavalu.

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

- kõhunäärmepõletik;
- jämesoolepõletik;
- vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia);
- ikterus, mis on vere suurest bilirubiinisaldusest tingitud naha ja silmavalgete kollasus;
- sügelus;
- südameinfarkt;
- juuste väljalangemine (alopeesia);
- valgusisalduse suurenemine uriinis (proteinuuria).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- neerupuudulikkus;
- veresoonesina laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid).

Süsteemse sklesoosiga seostatud interstitsiaalne kopsuhaigus (SSc-ILD)

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

- iiveldus;
- oksendamine;
- valu alakehas (kõhus);
- kõrvalekalded maksafunktsiooni analüüsides.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10st)

- verejooksud;

- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- söögiisu kaotus;
- kehakaalu langus;
- peavalu.

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

- jämesoolepõletik;
- rasked probleemid maksaga;
- neerupuudulikkus;
- vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia);
- lööve;
- sügelus.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- südameinfarkt;
- kõhunäärme põletik;
- kollatõbi, mis on vere suurest bilirubiinisaldusest tingitud naha ja silmavalgete kollasus;
- veresooneseina laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneürüsmid ja arteridissektsioonid);
- juuste väljalangemine (alopeetsia);
- valgusisalduse suurenemine uriinis (proteinuuria).

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada [riikliku teavitussüsteemi](#) (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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. Kui puutute kokku kapsli sisuga, peske käed kohe ohtra veega puhtaks (vt lõik 3).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada 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) (vt lõik 2).
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 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
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

Tootja

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

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

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

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Ofev 150 mg pehmekapslid nintedaniib

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 nintedaniib, mis on nn türosiinkinaasi inhibiitorite klassi kuuluv ravim, ja seda kasutatakse idiopaatilise kopsufibroosi (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*), progresseeruva fenotüübiga teiste krooniliste fibroseerivate interstitsiaalsete kopsuhaigustega (ILD-d, *interstitial lung diseases*) ning süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalse kopsuhaiguse (SSc-ILD, *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*) raviks täiskasvanutel.

Idiopaatiline kopsufibroos (IPF)

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 edasist armistumist ja jäigastumist.

Progresseeruva fenotüübiga teised kroonilised fibroseerivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d)

Peale IPF-i on muid seisundeid, mis põhjustavad aja jooksul kopsudes olevate kudede paksenemist, jäigastumist ja armistumist (kopsufibroos) ja mis jätkuvalt halvenevad (progresseeruva fenotüübiga). Sellised seisundid on näiteks ülitundlikkuspneumoniit, autoimmuunsed ILD-d (nt reumatoidartriidiga seotud ILD), idiopaatiline mittespetsiifiline interstitsiaalne kopsupõletik, mitteklassifitseeritav idiopaatiline interstitsiaalne kopsupõletik ja muud ILD-d. Ofev aitab vähendada kopsude edasist armistumist ja jäigastumist.

Süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalne kopsuhaigus (SSc-ILD)

Süsteemne skleroos (SSc), mida nimetatakse ka sklerodermaks, on harvaesinev krooniline autoimmuunhaigus, mis kahjustab sidekude paljudes kehaosades. SSc põhjustab naha ja siseorganite, nt kopsude fibroosi (armistumist ja jäigastumist). Kui fibroos on kahjustanud kopsu, nimetatakse seda interstitsiaalseks kopsuhaiguseks (ILD) ja haigust nimetatakse süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalseks kopsuhaiguseks (SSc-ILD). Kopsufibroosi tagajärjel väheneb hapniku imendumine vereringesse ja kopsude hingamisvõime. Ofev aitab vähendada kopsude edasist armistumist ja jäigastumist.

2. Mida on vaja teada enne Ofevi võtmist

Ofevi ei tohi võtta

- kui olete rase;
- 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 olnud probleeme maksaga;
- kui teil on või on olnud probleeme neerudega või kui teie uriinis on tuvastatud valgusisalduse suurenemine;
- kui teil on või on 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 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.
- kui teil on kõrge vererõhk;
- kui teil on ebanormaalselt kõrge vererõhk kopsuveresoontes (pulmonaalne hüpertensioon);
- kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm (veresooneina laienemine ja nõrgenemine) või veresooneina rebend.

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 ravis), kuna see võib nimetatud riski suurendada;
- kui teil tekivad samal ajal tugev valu või krampid maos, helepunane veri roojas või kõhulahtisus, sest need võivad olla ebapiisavast verevarustusest tingitud soolepõletiku sümptomid;
- kui teil tekib jäsme valu, paistetust, 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;
- kui teil tekivad verevalumid, veritsus, palavik, väsimus ja segasus. Need võivad olla trombootiliseks mikroangiopaatiaks (TMA) nimetatava veresoonte kahjustuse nähud.

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.

Ofevil võib teatud teiste ravimitega olla koostoimeid. 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.

Rasedus

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

Enne Ofeviga ravi alustamist peate tegema rasedustesti veendumaks, et te ei ole rase. Pidage nõu oma arstiga.

Rasestumisvastased vahendid

- Fertiilses eas naised peavad Ofeviga ravi alustamisel, selle ajal ja vähemalt 3 kuud pärast ravi lõppu kasutama raseduse vältimiseks väga efektiivset rasestumisvastast vahendit.
- Pidage kõige sobivamate rasestumisvastaste vahendite leidmiseks nõu oma arstiga.
- Oksendamine ja/või kõhulahtisus või muud seedetrakti seisundid võivad mõjutada suukaudsete hormonaalsete rasestumisvastaste vahendite, näiteks rasestumisvastaste tablettide imendumist ja vähendada nende efektiivsust. Seetõttu pidage selliste seisundite tekkimise korral nõu oma arstiga muu, sobivama rasestumisvastase meetodi osas.
- Kui te Ofeviga ravi ajal rasestute või arvate end olevat rase, siis rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile.

Imetamine

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ofev võib mõjutada kergelt teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. 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.

Soovitatav 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 kapsleid. Kapslid on soovitatav võtta koos toiduga, s.t kas söögi ajal või vahetult enne või pärast sööki. Ärge avage ega purustage kapslit (vt lõik 5).

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 Ofev 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 soovitustele.

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 Ofeviga 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 alljärgnevaid kõrvaltoimeid.

Kui teil esineb kõrvaltoimeid, pidage nõu oma arstiga.

Idiopaatiline kopsufibroos (IPF)

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)

- oksendamise;
- isutus;
- kehakaalu langus;

- verejooksud;
- lööve;
- peavalu.

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

- kõhunäärmepõletik;
- jämesoolepõletik;
- tõsised probleemid maksaga;
- vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia);
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- ikterus, mis on vere suurest bilirubiinisisaldusest tingitud naha ja silmavalgete kollasus;
- sügelus;
- südameinfarkt;
- juuste väljalangemine (alopeetsia);
- valgusisalduse suurenemine uriinis (proteinuuria).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- neerupuudulikkus;
- veresoone seinale laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid).

Progressseeruva fenotüübiga teised kroonilised fibroserivad interstitsiaalsed kopsuhaigused (ILD-d)

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

- iiveldus;
- oksendamine;
- isutus;
- valu alakehas (kõhus);
- kõrvalekalded maksafunktsiooni testides.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10st)

- kehakaalu langus;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- veritsused;
- tõsised probleemid maksaga;
- lööve;
- peavalu.

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

- kõhunäärmepõletik;
- jämesoolepõletik;
- vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia);
- ikterus, mis on vere suurest bilirubiinisisaldusest tingitud naha ja silmavalgete kollasus;
- sügelus;
- südameinfarkt;
- juuste väljalangemine (alopeetsia);
- valgusisalduse suurenemine uriinis (proteinuuria).

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- neerupuudulikkus;
- veresoone seinale laienemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid).

Süsteemse sklesoosiga seostatud interstitsiaalne kopsuhaigus (SSc-ILD)

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

- iiveldus;
- oksendamine;
- valu alakehas (kõhus);

- kõrvalkalded maksafunktsiooni analüüsides.

Sagedad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 patsiendil 10st)

- verejooksud;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- söögiisu kaotus;
- kehakaalu langus;
- peavalu.

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

- jämesoolepõletik;
- rasked probleemid maksaga;
- neerupuudulikkus;
- vereliistakute vähesus (trombotsütopeenia);
- lööve;
- sügelus.

Teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- südameinfarkt;
- kõhunäärme põletik;
- kollatõbi, mis on vere suurest bilirubiinisaldusest tingitud naha ja silmavalgete kollasus;
- veresoone seinelaenemine ja nõrgenemine või rebend (aneurüsmid ja arteridissektsioonid);
- juuste väljalangemine (alopecia);
- valgusisalduse suurenemine uriinis (proteinuuria).

Kõrvaltoimetest teatamine

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 teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades 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. Kui puutute kokku kapsli sisuga, peske käed kohe ohtra veega puhtaks (vt lõik 3).

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada 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 rasv, sojaletsitiin (E322) (vt lõik 2).
 - 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
55216 Ingelheim am Rhein
Saksamaa

Tootja

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

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud

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