

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ofev 100 mg pehmeät kapselit

Ofev 150 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Ofev 100 mg pehmeät kapselit

Yksi pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 100 mg nintedanibia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 100 mg pehmeä kapseli sisältää 1,2 mg soijalesitiiniä.

Ofev 150 mg pehmeät kapselit

Yksi pehmeä kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 150 mg nintedanibia

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi 150 mg pehmeä kapseli sisältää 1,8 mg soijalesitiiniä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä (kapseli).

Ofev 100 mg pehmeät kapselit

Ofev 100 mg pehmeät kapselit ovat persikanvärisiä, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia pehmeitä liivatekapseleita (noin 16 x 6 mm), joiden toiselle puolelle on painettu mustalla Boehringer Ingelheimin logo ja numero ”100”.

Ofev 150 mg pehmeät kapselit

Ofev 150 mg pehmeät kapselit ovat ruskeita, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia pehmeitä liivatekapseleita (noin 18 x 7 mm), joiden toiselle puolelle on painettu mustalla Boehringer Ingelheimin logo ja numero ”150”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Ofev on tarkoitettu aikuisille idiopaattisen keuhkofibroosin (IPF) hoitoon.

Ofev on tarkoitettu aikuisille myös muiden kroonisten, fenotyypiltään etenevien fibrotisoivien interstitiaalisten keuhkosairauksien (ILD) hoitoon (ks. kohta 5.1).

Ofev on tarkoitettu aikuisille systeemiseen skleroosiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden (SSc-ILD) hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon saa aloittaa vain lääkäri, jolla on kokemusta niiden sairauksien hoidosta, joihin Ofev on hyväksytty.

Annostus

Aikuiset

Suositteltu annos on 150 mg nintedanibia kahdesti vuorokaudessa. Annokset otetaan noin 12 tunnin välein.

100 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa suositellaan käytettäväksi ainoastaan potilaille, jotka eivät siedä 150 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa.

Jos annos jää väliin, hoitoa jatketaan suositellulla annoksella tavanomaisen aikataulun mukaisesti. Jos yksi annos jää väliin, potilaan ei pidä ottaa ylimääräistä annosta. Suositeltua 300 mg:n enimmäisvuorokausiannosta ei saa ylittää.

Annosmuutokset

Ofev-valmisteen haittavaikutusten hoidossa (ks. kohdat 4.4 ja 4.8) oireenmukaisen hoidon lisäksi annosta voidaan pienentää ja hoito voidaan tarvittaessa keskeyttää väliaikaisesti, kunnes kyseinen haittavaikutus on lievittynyt niin, että hoitoa voidaan jatkaa. Ofev-hoitoa voidaan jatkaa täydellä annoksella (150 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille) tai pienemmällä annoksella (100 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille). Jos aikuispotilas ei siedä 100 mg:n annosta kahdesti vuorokaudessa, Ofev-hoito pitää lopettaa.

Jos potilaalla esiintyy pitkittynyttä ripulia, pahoinvointia ja/tai oksentelua asianmukaisesta tukihoidosta (mm. antiemeettisestä hoidosta) huolimatta, annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen. Hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella (100 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille) tai täydellä annoksella (150 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille). Jos potilaalla on pitkittynyttä, vaikeata ripulia, pahoinvointia ja/tai oksentelua oireenmukaisesta hoidosta huolimatta, Ofev-hoito on lopetettava (ks. kohta 4.4).

Jos hoito joudutaan keskeyttämään aspartaattiaminotransferaasiarvon (ASAT) tai alaniiniaminotransferaasiarvon (ALAT) kohoamisen takia ($> 3 \times$ viitealueen yläraja (ULN)), Ofev-hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella (100 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille) transaminaasiarvojen palattua lähtötasolle. Myöhemmin annosta voidaan nostaa täyteen annokseen (150 mg kahdesti vuorokaudessa aikuispotilaille) (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat (≥ 65 -vuotiaat)

Iäkkäiden potilaiden kohdalla ei havaittu yleisesti ottaen eroja lääkkeen turvallisuudessa ja tehossa. Annosta ei tarvitse muuttaa *a priori* iäkkäille potilaille. 75-vuotiaiden ja tätä vanhempien potilaiden annosta on todennäköisemmin tarpeen pienentää haittavaikutusten hoitamiseksi (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Nintedanibin turvallisuutta, tehoa ja farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla (Child Pugh A) suositeltu Ofev-annos on 100 mg kahdesti vuorokaudessa noin 12 tunnin välein. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh A) on hoidon keskeyttämistä tai hoidon lopettamista harkittava haittavaikutusten hoitamiseksi. Nintedanibin turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu potilailla, joilla on Child Pugh -luokan B tai C maksan vajaatoiminta. Keskivaikeaa (Child Pugh B) ja vaikeaa (Child Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoitoa Ofev-valmisteella ei suositella (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Nintedanibia ei pidä käyttää lasten hoitoon (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Antotapa

Ofev-kapselit otetaan suun kautta. Kapselit otetaan aterian yhteydessä ja ne niellään kokonaisina veden kera. Kapseleita ei saa pureskella. Kapselia ei saa avata tai murskata (ks. kohta 6.6).

4.3 Vasta-aiheet

- Raskaus (ks. kohta 4.6)
- Yliherkkyys nintedanibille, maapähkinälle tai soijalle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Maha-suolikanavan häiriöt

Ripuli

Kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) ripuli oli yleisin maha-suolikanavan häirtävaikutus (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla häirtävaikutus oli vaikeusasteeltaan lievä tai kohtalainen ja ilmeni ensimmäisen kolmen hoitokuukauden aikana.

Myyntiluvan myöntämisen jälkeisessä käytössä on ilmoitettu vakavista, nestehukkaan ja elektrolyyttihäiriöihin johtaneista ripulitapauksista. Potilaita on hoidettava heti ensimerkkien ilmaannuttua riittäväällä nesteytyksellä ja ripulilääkkeillä, esim. loperamidilla. Oireet saattavat vaatia annoksen pienentämistä tai hoidon keskeyttämistä. Ofev-hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella tai täydellä annoksella (ks. kohta 4.2 Annosmuutokset). Jos potilaalla on pitkittynyt, vaikea ripuli oireenmukaisesta hoidosta huolimatta, Ofev-hoito on lopetettava.

Pahoinvointi ja oksentelu

Pahoinvointi ja oksentelu olivat usein raportoituja maha-suolikanavan häirtävaikutuksia (ks. kohta 4.8). Useimmilla potilailla pahoinvointi ja oksentelu oli vaikeusasteeltaan lievää tai kohtalaista. Kliinisissä tutkimuksissa pahoinvoinnin takia Ofev-hoidon lopetti enintään 2,1 % potilaista ja oksentelun takia enintään 1,4 % potilaista.

Jos oireet pitkittyvät asianmukaisesta tukihoidosta (mm. antiemeettisestä hoidosta) huolimatta, annoksen pienentäminen tai hoidon keskeyttäminen saattaa olla tarpeen. Hoitoa voidaan jatkaa pienemmällä annoksella tai täydellä annoksella (ks. kohta 4.2 Annosmuutokset). Jos potilaalla on pitkittyneitä, vaikeita oireita, Ofev-hoito on lopetettava.

Maksan toiminta

Ofev-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu keskivaikeaa (Child Pugh B) tai vaikeaa (Child Pugh C) maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Siksi Ofev-valmistetta ei suositella näille potilaille (ks. kohta 4.2). Koska altistus kasvaa, häirtävaikutusten riski saattaa kasvaa lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child Pugh A). Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavia aikuispotilaita (Child Pugh A) on hoidettava pienemmällä Ofev-annoksella (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Nintedanibihoidon yhteydessä on todettu lääkeaineen aiheuttamia maksavaurioita, mukaan lukien vaikea kuolemaan johtanut maksavaurio. Suurin osa maksatapahtumista ilmenee hoidon ensimmäisten kolmen kuukauden aikana. Siksi maksan transaminaasi- ja bilirubiiniarvot on tutkittava ennen Ofev-hoidon aloittamista ja hoidon ensimmäisen kuukauden aikana. Tämän jälkeen potilaita on seurattava säännöllisesti hoidon seuraavien kahden kuukauden aikana ja tämän jälkeen määrääjain esim. jokaisella potilaskäynnillä tai kliinisen tarpeen mukaan.

Maksaentsyymiarvojen (ALAT, ASAT, veren alkalinen fosfataasi (AFOS), gammaglutamylitransferaasi (GT), ks. kohta 4.8) ja bilirubiinipitoisuuden nousut olivat useimmissa tapauksissa palautuvia annoksen pienentämisen tai hoidon lopettamisen jälkeen. Jos transaminaasipitoisuuksien (ASAT tai ALAT) havaitaan kohonneen > 3 x ULN, suositellaan annoksen pienentämistä tai Ofev-hoidon keskeyttämistä. Potilaan vointia on seurattava tarkasti. Kun

transaminaasiarvot ovat palautuneet lähtötasolle, Ofev-hoitoa voidaan jatkaa täydellä annoksella tai se voidaan aloittaa uudelleen pienemmällä annoksella, joka voidaan myöhemmin nostaa täydeksi annokseksi (ks. kohta 4.2 Annosmuutokset). Jos maksaentsyymipitoisuuksien kohoamiseen liittyy maksavaurion kliinisiä oireita tai löydöksiä, kuten keltaisuutta, Ofev-hoito on lopetettava pysyvästi. Maksaentsyymipitoisuuksien kohoamisen muut mahdolliset syyt on tutkittava.

Aikuispotilailla, joiden kehonpaino on pieni (< 65 kg), aasialaisilla potilailla ja naispotilailla on suurempi maksaentsyymiarvojen kohoamisen riski. Nintedanibialtistus kasvoi lineaarisesti suhteessa potilaan ikään, mikä saattaa myös lisätä maksaentsyymiarvojen kohoamisen riskiä (ks. kohta 5.2). Tarkka seuranta on suositeltavaa, jos potilaalla on näitä riskitekijöitä.

Munuaisten toiminta

Nintedanibin käytön yhteydessä on raportoitu munuaisten toimintahäiriötä/vajaatoimintaa, joka on joissakin tapauksissa johtanut kuolemaan (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava nintedanibihoidon aikana, ja erityistä huomiota on kiinnitettävä niihin potilaisiin, joilla on munuaisten toimintahäiriön/vajaatoiminnan riskitekijöitä. Hoidon mukauttamista on harkittava, jos potilaalla ilmenee tai potilaalle kehittyy munuaisten toimintahäiriö/vajaatoiminta (ks. kohta 4.2, Annosmuutokset).

Verenvuoto

Verisuonten endoteelikasvutekijän reseptorin (VEGFR) estoon voi liittyä kohonnut verenvuotoriski.

Kliinisiin tutkimuksiin ei otettu potilaita, joilla tiedettiin olevan verenvuotoriski. Tämä koski myös potilaita, joilla oli perinnöllinen verenvuotoalttius tai jotka saivat täysiannoksista antikoagulaatiohoitoa. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu sekä ei-vakavista verenvuototapauksista että vakavista verenvuototapauksista (sekä potilailla, jotka saavat antikoagulaatiohoitoa tai muita mahdollisesti verenvuotoa aiheuttavia lääkevalmisteita, että potilailla, jotka eivät käytä näitä lääkevalmisteita), joista jotkut johtivat kuolemaan. Siksi näitä potilaita saa hoitaa Ofev-valmisteella ainoastaan, jos odotettavissa oleva hyöty ylittää mahdollisen riskin.

Tromboemboliset valtimotapahtumat

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli ollut äskettäin sydäninfarkti tai aivohalvaus. Kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla raportoitiin tromboembolisia valtimotapahtumia harvoin (INPULSIS-tutkimuksessa Ofev 2,5 % vs. lumelääke 0,7 %; INBUILD-tutkimuksessa Ofev 0,9 % vs. lumelääke 0,9 %; SENSICIS-tutkimuksessa Ofev 0,7 % vs. lumelääke 0,7 %). INPULSIS-tutkimuksessa sydäninfarktin saaneiden potilaiden prosentuaalinen osuus oli suurempi Ofev-ryhmässä (1,6 %) kuin lumeryhmässä (0,5 %), kun taas iskeemiseen sydänsairauteen liittyvät haittatapahtumat jakautuivat tasaisesti Ofev- ja lumeryhmän välillä. INBUILD-tutkimuksessa sydäninfarktien yleisyys oli vähäistä: Ofev 0,9 % vs. lumelääke 0,9 %. SENSICIS-tutkimuksessa sydäninfarktien yleisyys oli vähäistä lumeryhmässä (0,7 %), eikä niitä havaittu Ofev-ryhmässä.

Varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalla on suurentunut sydän- ja verisuonitapahtumien riski, mukaan lukien tiedossa oleva sepelvaltimotauti. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy akuutin sydänlihaskemian merkkejä tai oireita.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen Ofev-hoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Tromboemboliset laskimotapahtumat

Kliinisissä tutkimuksissa nintedanibihoidon saaneilla potilailla ei havaittu kohonnutta tromboembolisten laskimotapahtumien riskiä. Nintedanibin vaikutusmekanismiin takia potilailla saattaa olla kohonnut tromboembolisten tapahtumien riski.

Maha-suolikanavan perforaatiot ja iskeeminen koliitti

Kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla perforaation yleisyys oli molemmissa hoitoryhmissä enintään 0,3 %. Nintedanibin vaikutusmekanismin takia potilailla saattaa olla kohonnut maha-suolikanavan perforaatioiden riski. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen on raportoitu maha-suolikanavan perforaatioista ja iskeemisistä koliiteista, joista jotkut johtivat kuolemaan. Erityistä varovaisuutta on noudatettava, jos potilaalle on tehty aiemmin vatsan alueen leikkaus, jos hän on sairastanut peptisen haavauman tai divertikkelitaudin tai jos hän saa samanaikaisesti kortikosteroidi- tai tulehduskipulääkehoitoa. Ofev-hoidon saa aloittaa aikaisintaan 4 viikon kuluttua vatsan alueen leikkauksesta. Ofev-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyy maha-suolikanavan perforaatio tai iskeeminen koliitti. Poikkeustapauksissa Ofev-hoito voidaan aloittaa uudestaan, kun iskeeminen koliitti on täysin parantunut ja kun potilaan tila ja muut riskitekijät on arvioitu huolellisesti.

Nefroottinen proteinuria ja tromboottinen mikroangiopatia

Hyvin harvoja nefroottisen proteinurian tapauksia, joihin liittyi tai ei liittynyt munuaisten vajaatoimintaa, on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Yksittäisissä tapauksissa histologiset löydökset sopivat glomerulaariseen mikroangiopatiaan, johon liittyi tai ei liittynyt munuaisten veritulppia. Oireiden korjaantumista on todettu Ofev-hoidon lopettamisen jälkeen, mutta joissakin tapauksissa proteinuria ei korjaantunut täysin. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy nefroottisen oireyhtymän merkkejä tai oireita.

Tromboottista mikroangiopatiaa (TMA) on liittynyt VEGF-reitin estäjien, ja hyvin harvoissa tapauksissa myös nintedanibin, käyttöön. Jos nintedanibia saavalla potilaalla havaitaan TMA:han liittyviä laboratoriolöydöksiä tai kliinisiä löydöksiä, on nintedanibihoito lopetettava ja potilas tutkittava huolellisesti TMA:n varalta.

Hypertensio

Ofev-hoito saattaa nostaa verenpainetta. Systeemistä verenpainetta on mitattava määrääjain ja kliinisen tarpeen mukaan.

Keuhkoverenpainetauti

Ofev-valmisteen käytöstä keuhkoverenpainetauti sairastaville potilaille on vain vähän tietoa. Potilaat, joilla on merkittävä keuhkoverenpainetauti (sydämen minuutti-indeksi ≤ 2 l/min/m² tai parenteraalinen epoprostenoli/treprostiniili tai merkittävä oikeanpuoleinen sydämen vajaatoiminta), suljettiin pois INBUILD- ja SENSICIS-tutkimuksista. Ofev-valmistetta ei pidä käyttää potilaille, joilla on vaikea keuhkoverenpainetauti. Tarkkaa seurantaa suositellaan potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea keuhkoverenpainetauti.

Haavan paranemiseen liittyvät komplikaatiot

Kliinisissä tutkimuksissa haavojen paranemisen heikentymisen ei havaittu lisääntyneen. Nintedanibi saattaa vaikutusmekanisminsa takia heikentää haavojen paranemista. Erityisiä tutkimuksia nintedanibin vaikutuksesta haavan paranemiseen ei tehty. Ofev-hoito voidaan siksi aloittaa tai hoitoa voidaan jatkaa (jos se on keskeytetty leikkaustoimenpiteen vuoksi) ainoastaan, kun haavojen on kliinisen arvion perusteella todettu parantuneen riittävällä tavalla.

Samanaikainen anto pirfenidonin kanssa

Nintedanibin ja pirfenidonin samanaikaista käyttöä tutkittiin asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla. Näistä tuloksista ei saatu näyttöä siitä, että nintedanibin ja pirfenidonin välillä olisi mitään oleellisia farmakokineettisiä lääkeyhteisvaikutuksia, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 5.2). Molempien lääkevalmisteiden turvallisuusprofiilit ovat samankaltaiset, joten additiivisia haittavaikutuksia, maha-suolikanavan haittatapahtumat ja maksaan kohdistuvat haittatapahtumat

mukaan lukien, voi olla odotettavissa. Pirfenidonin samanaikaisen käytön hyöty-riskisuhdetta ei ole vahvistettu.

Vaikutus QT-aikaan

Nintedanibin kliinisessä tutkimusohjelmassa ei havaittu näyttöä QT-ajan pitenemisestä (kohta 5.1). Koska joidenkin tyrosiinikinaasin estäjien tiedetään vaikuttavan QT-aikaan, varovaisuutta on noudatettava annettaessa nintedanibia potilaille, joilla QTc-aika saattaa pidentyä.

Allerginen reaktio

Soijaa sisältävien ravintovalmisteiden tiedetään aiheuttavan soija-allergisille henkilöille allergisia reaktioita, mukaan lukien vakavaa anafylaksiaa. Maapähkinäproteiinille allergisilla henkilöillä soijavalmisteiden aiheuttamien vaikeiden reaktioiden riski on suurentunut.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

P-glykoproteiini (P-gp)

Nintedanibi on P-gp:n substraatti (ks. kohta 5.2). Anto yhdessä voimakkaan P-gp:n estäjän ketokonatsolin kanssa lisäsi nintedanibialtistuksen AUC-arvon perusteella 1,61-kertaiseksi ja C_{max} -arvon perusteella 1,83-kertaiseksi erityisessä lääkkeiden yhteisvaikutuksia arvioineessa tutkimuksessa. Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa voimakkaan P-gp:n indusoijan rifampisiinin samanaikainen käyttö vähensi nintedanibialtistuksen AUC-arvon perusteella 50,3 %:iin ja C_{max} -arvon perusteella 60,3 %:iin pelkkään nintedanibiin verrattuna. Jos voimakkaita P-gp:n estäjiä (esim. ketokonatsolia, erytromysiiniä tai siklosporiinia) annetaan samanaikaisesti Ofev-valmisteen kanssa, nintedanibialtistus saattaa kasvaa. Tällaisissa tapauksissa potilasta on seurattava tarkasti nintedanibin siedettävyyden suhteen. Ofev-hoidon keskeyttäminen, annoksen pienentäminen tai hoidon lopettaminen voi olla välttämätöntä haittavaikutusten hoitamiseksi (ks. kohta 4.2).

Voimakkaat P-gp:n indusoijat (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, fenytoiini ja mäkikuisma) saattavat vähentää nintedanibialtistusta. Samanaikaisessa käytössä on harkittava jonkun muun lääkevalmisteen käyttöä, jonka mahdollinen P-gp:tä indusoiva vaikutus on hyvin pieni tai sitä ei ole lainkaan.

CYP-entsyymit

Vain pieni osuus nintedanibin biotransformaatiosta tapahtuu CYP-välitteisesti. Nintedanibi ja sen metaboliitit, vapaa happo-osa BIBF 1202 ja sen glukuronidimuoto BIBF 1202 -glukuronidi, eivät estäneet eivätkä indusoineet CYP-entsyymejä prekliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.2). Näin ollen nintedanibin ja muiden lääkkeiden yhteisvaikutusten todennäköisyys CYP-metabolian perusteella on pieni.

Samanaikainen anto muiden lääkevalmisteiden kanssa

Nintedanibin ja suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden samanaikainen käyttö ei muuttanut suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaa oleellisesti (ks. kohta 5.2).

Nintedanibin samanaikainen anto bosentaanin kanssa ei muuttanut nintedanibin farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / Raskauden ehkäisy

Nintedanibi voi aiheuttaa haittaa ihmisen sikiölle (ks. kohta 5.3). Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava välttämään raskautta Ofev-hoidon aikana ja käyttämään erittäin tehokkaita ehkäisymenetelmiä hoitoa aloitettaessa, hoidon aikana sekä vähintään kolme kuukautta viimeisen Ofev-annoksen jälkeen. Nintedanibi ei vaikuta oleellisesti etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin pitoisuuksiin plasmassa (ks. kohta 5.2). Oksentelu ja/tai ripuli tai muut imeytymiseen mahdollisesti vaikuttavat sairaudet saattavat heikentää suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden

tehoa. Jos tällaisia sairaustiloja esiintyy suun kautta otettavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävillä naisilla, heidän tulisi käyttää jotakin muuta erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää.

Raskaus

Ofev-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille ei ole tietoa, mutta prekliinisissä eläinkokeissa vaikuttavalla aineella on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Koska nintedanibi voi aiheuttaa haittaa myös ihmisikiölle, sitä ei pidä käyttää raskauden aikana (ks. kohta 4.3), ja naiselle on tehtävä raskaustesti ennen Ofev-hoitoa ja hoidon aikana, jos tarpeen.

Naispotilaita on neuvottava kertomaan lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos he tulevat raskaaksi Ofev-hoidon aikana.

Jos potilas tulee raskaaksi Ofev-hoidon aikana, hoito on lopetettava ja potilaalle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö nintedanibi ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Prekliiniset tutkimukset osoittivat, että pieni määrä nintedanibia ja sen metaboliitteja ($\leq 0,5\%$ annetusta annoksesta) erittyi maitoon imettävillä rotilla. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Imetys on lopetettava Ofev-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Prekliinisten tutkimusten perusteella ei ole näyttöä miesten hedelmällisyyden heikentymisestä (ks. kohta 5.3). Subkroonista ja kroonista toksisuutta koskevien tutkimusten perusteella naarasrottien hedelmällisyys ei heikentynyt, kun systeeminen altistus oli verrattavissa ihmisen suurimmalla suositusannoksella (150 mg kahdesti vuorokaudessa) aiheutuvaan altistukseen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ofev-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on neuvottava olemaan varovaisia ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita Ofev-hoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kliinisissä tutkimuksissa ja myyntiluvan myöntämisen jälkeen saadun kokemuksen perusteella nintedanibihoidon yhteydessä yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu, vatsakipu, ruokahalun heikentyminen, painon lasku ja maksaentsyymiarvojen nousu.

Tietoa valikoitujen haittavaikutusten hoidosta, ks. kohta 4.4.

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 on yhteenveto lääkehaittavaikutuksista MedDRA:n elinjärjestelmäluokittain ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Yhteenveto haittavaikutuksista esiintymistiheyden mukaan

Esiintyvyys			
Elinjärjestelmäluokka suositeltu termi	Idiopaattinen keuhkofibroosi	Muut krooniset, fenotyypiltään etenevät fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet	Systemiseen skleroosiin liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus
Veri ja imukudos			
Trombosytopenia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			
Painon lasku	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Ruokahalun heikentyminen	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Nestehukka	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
Sydän			
Sydäninfarkti	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
Verisuonisto			
Verenvuoto (ks. kohta 4.4)	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Hypertensio	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot	Tuntematon	Tuntematon	Tuntematon
Ruoansulatuselimistö			
Ripuli	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Pahoinvointi	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Vatsakipu	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Oksentelu	Yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Haimatulehdus	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
Koliitti	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Maksa ja sappi			
Lääkeaineen aiheuttama maksavaurio	Melko harvinainen	Yleinen	Melko harvinainen
Maksaentsyymipitoisuuksien kohoaminen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen	Hyvin yleinen
Kohonnut alaniiniaminotransferaasi (ALAT)	Yleinen	Hyvin yleinen	Yleinen
Kohonnut aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Kohonnut gammaglutamyyliaminiotransferaasi (GT)	Yleinen	Yleinen	Yleinen
Hyperbilirubinemia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
Kohonnut veren alkalinen fosfataasi (AFOS)	Melko harvinainen	Yleinen	Yleinen
Iho ja ihonalainen kudos			

Ihottuma	Yleinen	Yleinen	Melko harvinainen
Kutina	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Melko harvinainen
Alopesia	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet			
Munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4)	Tuntematon	Tuntematon	Melko harvinainen
Proteinuria	Melko harvinainen	Melko harvinainen	Tuntematon
Hermosto			
Päänsärky	Yleinen	Yleinen	Yleinen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Ripuli

Kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohta 5.1) ripuli oli yleisin raportoitu maha-suolikanavan tapahtuma. Useimmilla potilailla se oli voimakkuudeltaan lievä tai kohtalainen. Useampi kuin kaksi kolmesta ripulioireita saaneesta potilaasta kertoi oireiden alkaneen jo kolmen ensimmäisen hoitokuukauden aikana. Useimmilla potilailla ripuli hoidettiin ripulilääkkeillä, pienentämällä annosta tai keskeyttämällä hoito (ks. kohta 4.4). Taulukossa 2 esitetään yhteenveto kliinisissä tutkimuksissa raportoiduista ripulitapahtumista:

Taulukko 2: Ripulin esiintyminen kliinisissä tutkimuksissa 52 viikon aikana

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Lumelääke	Ofev	Lumelääke	Ofev	Lumelääke	Ofev
Ripuli	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Vaikea ripuli	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Ofev-annoksen pienentämiseen johtanut ripuli	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Ofev-hoidon lopettamiseen johtanut ripuli	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Maksaentsyymipitoisuuksien kohoaminen

INPULSIS-tutkimuksissa maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista (ks. kohta 4.4) raportoitiin 13,6 %:lla Ofev-hoitoa saaneista potilaista ja 2,6 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. INBUILD-tutkimuksessa maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista raportoitiin 22,6 %:lla Ofev-hoitoa saaneista potilaista ja 5,7 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. SENSCIS-tutkimuksessa maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista raportoitiin 13,2 %:lla Ofev-hoitoa saaneista potilaista ja 3,1 %:lla lumehoitoa saaneista potilaista. Maksaentsyymipitoisuuksien kohoaminen oli palautuvaa, eikä siihen liittynyt kliinisesti ilmeistä maksasairautta.

Lisätietoa erityisryhmistä, ripulia ja maksaentsyymipitoisuuksien kohoamista koskevista suositelluista toimenpiteistä ja annosmuutoksista, ks. kohdat 4.4 ja 4.2.

Verenvuoto

Kliinisissä tutkimuksissa verenvuodon yleisyys oli joko hieman suurempi Ofev-hoitoa saaneilla potilailla tai samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (INPULSIS-tutkimuksessa Ofev 10,3 % vs. lumelääke 7,8 %; INBUILD-tutkimuksessa Ofev 11,1 % vs. lumelääke 12,7 %; SENSCIS-tutkimuksessa Ofev 11,1 % vs. lumelääke 8,3 %). Ei-vakava nenäverenvuoto oli yleisin raportoitu verenvuototapahtuma. Vakavien verenvuototapahtumien yleisyys oli vähäistä molemmissa hoitoryhmissä (INPULSIS-tutkimuksessa Ofev 1,3 % vs. lumelääke 1,4 %; INBUILD-tutkimuksessa Ofev 0,9 % vs. lumelääke 1,5 %; SENSCIS-tutkimuksessa Ofev 1,4 % vs. lumelääke 0,7 %).

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen raportoituja verenvuototapahtumia ovat olleet esimerkiksi maha-suolikanavan, hengityselinten ja keskushermoston verenvuodot, joista maha-suolikanavan verenvuodot ovat olleet yleisimpiä (ks. kohta 4.4).

Proteinuria

Kliinisissä tutkimuksissa proteinurian yleisyys oli vähäistä ja samaa luokkaa molemmissa hoitoryhmissä (INPULSIS-tutkimuksessa Ofev 0,8 % vs. lumelääke 0,5 %; INBUILD-tutkimuksessa Ofev 1,5 % vs. lumelääke 1,8 %; SENCIS-tutkimuksessa Ofev 1,0 % vs. lumelääke 0,0 %). Kliinisissä tutkimuksissa ei ole raportoitu nefroottista oireyhtymää. Hyvin harvoja nefroottisen proteinurian tapauksia, joihin liittyi tai ei liittynyt munuaisten vajaatoimintaa, on raportoitu valmisteen markkinoille tulon jälkeen. Yksittäisissä tapauksissa histologiset löydökset sopivat glomerulaariseen mikroangiopatiaan, johon liittyi tai ei liittynyt munuaisten veritulppia. Oireiden korjaantumista on todettu Ofev-hoidon lopettamisen jälkeen, mutta joissakin tapauksissa proteinuria ei korjaantunut täysin. Hoidon keskeyttämistä on harkittava, jos potilaalle kehittyy nefroottisen oireyhtymän merkkejä tai oireita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Nintedanibin turvallisuudesta pediatrisilla potilailla on vain vähän tietoa.

Yhteensä 39 iältään 6–17-vuotiasta potilasta sai hoitoa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, 24 viikon pituisessa tutkimuksessa, jonka jälkeen nintedanibihoitoa annettiin avoimesti vaihtelevan pituisia aikoja (ks. kohta 5.1). Idiopaattista keuhkofibroosia, muita kroonisia, fenotyypiltään eteneviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia ja systeemiseen skleroosiin liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta sairastavilla aikuispotilailla todettua turvallisuusprofiilia vastaavasti yleisimpiä nintedanibihoidon yhteydessä raportoituja haittavaikutuksia lumekontrolloidun jakson aikana olivat ripuli (38,5 %), oksentelu (26,9 %), pahoinvointi (19,2 %), vatsakipu (19,2 %) ja päänsärky (11,5 %).

Nintedanibihoidon yhteydessä raportoituja maksan ja sapen häiriöitä lumekontrolloidun jakson aikana olivat maksavaurio (3,8 %) ja maksan toimintakoearvojen nousu (3,8 %). Vähäisten tietojen vuoksi ei tiedetä varmasti, onko lääkkeen aiheuttaman maksavaurion riski samaa luokkaa lapsilla ja aikuisilla (ks. kohta 4.4).

Prekliinisten löydösten perusteella pediatrisessa kliinisessä tutkimuksessa seurattiin luustoa, kasvua ja hampaiden kehitystä (ks. kohta 5.3) mahdollisina riskeinä. Mahdollista vaikutusta kasvuun ja hampaiden kehitykseen ei tunneta (ks. kohta 5.1).

Pediatrisista potilaista ei ole saatavilla pitkäaikaisturvallisuutta koskevia tietoja. Kasvuun, hampaiden kehitykseen ja murrosikään kohdistuvaan vaikutukseen ja maksavaurion riskiin liittyy epävarmuustekijöitä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Ofev-valmisteen yliannostukseen ei ole olemassa erityistä vastalääkettä eikä hoitoa. Onkologisessa tutkimusohjelmassa kaksi potilasta sai yliannostuksen, joka oli korkeintaan 600 mg kahdesti vuorokaudessa enintään kahdeksan päivän ajan. Havaitut haittavaikutukset (maksasyntymiarvojen kohoaminen ja maha-suolikanavan oireet) olivat yhdenmukaisia nintedanibin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa. Kumpikin potilas toipui näistä haittavaikutuksista. INPULSIS-tutkimuksissa yksi potilas altistui tahattomasti 600 mg/vrk annokselle yhteensä 21 päivän ajan. Yksi ei-vakava haittatapahtuma (nenänielutulehdus) ilmaantui ja hävisi väärän annostuksen käytön aikana. Muita tapahtumia ei raportoitu. Yliannostustilanteessa hoito on keskeytettävä ja yleisiin tukitoimenpiteisiin on ryhdyttävä tarpeen mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut syöpälääkkeet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX09

Vaikutusmekanismi

Nintedanibi on pienimolekyylinen tyrosiinikinaasin estäjä, mukaan lukien seuraavat reseptorit: verihitulekasvutekijän reseptori (PDGFR) α ja β , fibroblastikasvutekijän reseptori (FGFR) 1-3 ja verisuonten endoteelikasvutekijän reseptori VEGFR 1-3. Lisäksi nintedanibi estää imusoluspesifistä tyrosiiniproteiinikinaasia (Lck), tyrosiiniproteiinikinaasia (Lyn), esisyöpägeenin tyrosiiniproteiinikinaasia (Src) ja kantasoluryhmiä stimuloivan kasvutekijän 1 reseptorin (CSF1R) kinaasia. Nintedanibi sitoutuu kilpailevasti näiden kinaasien adenosiinitrifosfaattia (ATP) sitovaan taskuun ja estää solunsisäisiä signaalikaskadeja, joiden on osoitettu olevan osallisina interstitiaalisissa keuhkosairauksissa fibroottisen kudoksen uudelleenmuotoutumisen patogeneesissä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimuksissa, joissa on käytetty ihmissoluja, nintedanibin on osoitettu estävän prosesseja, joiden oletetaan osallistuvan fibroottisen patogeneesin käynnistämiseen, pro-fibroottisten välittäjäaineiden vapautumiseen ääreisverenkierron monosyyttisoluista ja makrofagien polarisaatioon vaihtoehtoisesti aktivoituneiksi makrofageiksi. Nintedanibin on osoitettu estävän elinten fibrooseissa keskeisiä prosesseja, fibroblastien proliferaatiota, migraatiota ja muuntumista aktiiviseksi myofibroblastifenotyyppiksi sekä soluväliaineen sekreetiota. Eläinkokeista saaduissa idiopaattisen keuhkofibroosin (IPF), systeemisen skleroosin ja systeemiseen skleroosiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden (SSc/SSc-ILD), nivelreumaan liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden (RA-ILD) ja muiden elinten fibroosien malleissa nintedanibi on osoittanut anti-inflammatorisia ja antifibroottisia vaikutuksia keuhkoissa, iholla, sydämessä, munuaisissa ja maksassa. Nintedanibi osoitti myös verisuoniaktiivisuutta. Se vähensi dermaalisten pienten verisuonten endoteelisolujen apoptoosia ja heikensi keuhkoverisuonten uudelleenmuotoutumista vähentämällä verisuonten sileiden lihasten solujen proliferaatiota, keuhkoverisuonten seinämien paksuutta ja tukkeutuneiden keuhkoverisuonten prosentuaalista osuutta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF)

Nintedanibin kliinistä tehoa on tutkittu idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla kahdessa vaiheen III satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joiden tutkimusasetelmat olivat samanlaiset (INPULSIS-1 (1199.32) ja INPULSIS-2 (1199.34)). Potilaat, joilla nopea vitaalikapasiteetti (FVC) oli lähtötilanteessa < 50 % odotusarvosta tai hiilimonoksidin diffuusiokapasiteetti (DLCO, hemoglobiinikorjattu) oli lähtötilanteessa < 30 % odotusarvosta, suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat satunnaistettiin suhteessa 3:2 saamaan Ofev 150 mg -valmistetta tai lumetta kahdesti vuorokaudessa 52 viikon ajan.

Ensisijainen päätetapahtuma oli FVC:n vuosittainen alenema. Keskeisiä toissijaisia päätetapahtumia olivat Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) -kokonaispistemäärän muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla ja idiopaattisen keuhkofibroosin ensimmäiseen äkilliseen pahenemisvaiheeseen kulunut aika.

FVC:n vuosittainen alenema

FVC:n vuosittainen alenema (ml) oli nintedanibia saaneilla potilailla merkitsevästi pienempi verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin. Hoidon vaikutus oli yhdenmukainen molemmissa tutkimuksissa. Tutkimuskohtaiset ja yhdistetyt tulokset, ks. taulukko 3.

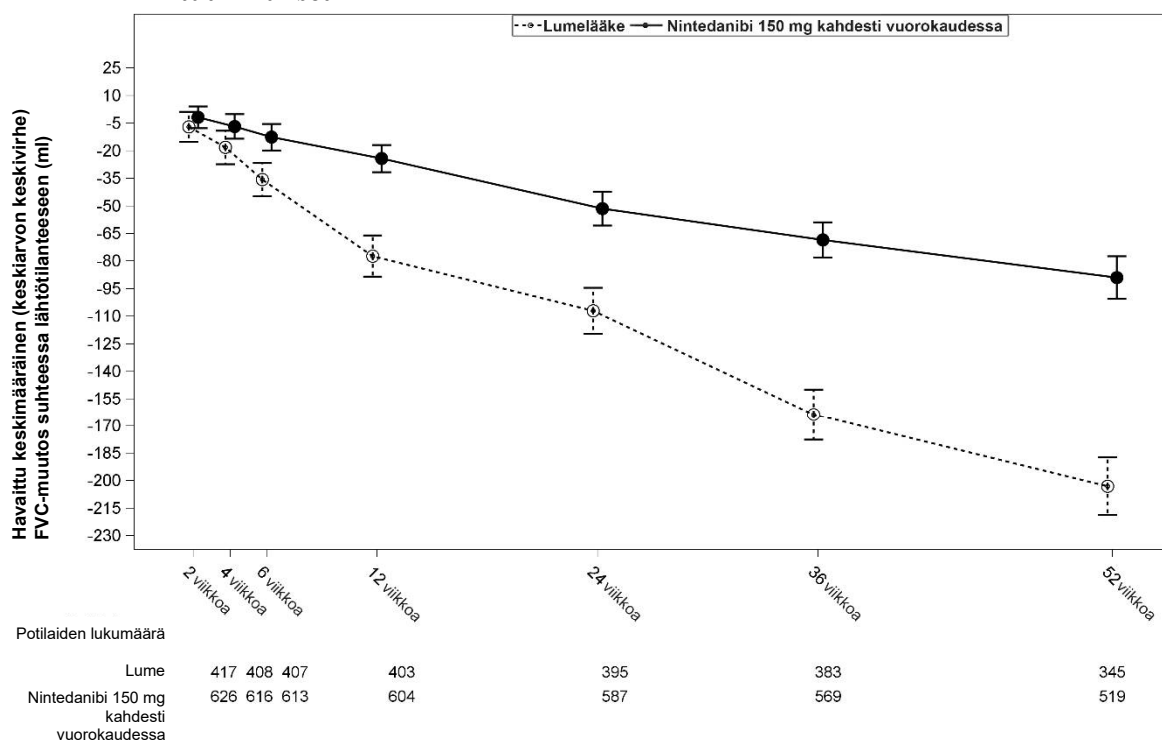
Taulukko 3: FVC:n vuosittainen alenema (ml) INPULSIS-1- ja INPULSIS-2 -tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty	
	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	204	309	219	329	423	638
Alenema ¹ (keskivirhe) 52 viikon aikana	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Vertailu lumeeseen						
Ero ¹		125,3		93,7		109,9
95 % lv		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-arvo		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Arvio perustuu satunnaiskerroinregressiomalliin. lv: luottamusväli						

Herkkyyksanalyysissä, jossa oletettiin, että FVC:n alenema viimeisen havaitun arvon jälkeen potilailla, joilta puuttui tietoja viikolla 52, olisi samankaltainen kuin kaikilla lumeryhmän potilailla, korjattu ero vuosittaisessa alenemassa oli nintedanibi- ja lumeryhmän välillä 113,9 ml/vuosi (95 % lv 69,2; 158,5) INPULSIS-1-tutkimuksessa ja 83,3 ml/vuosi (95 % lv 37,6; 129,0) INPULSIS-2-tutkimuksessa.

Muutoksen kehittyminen suhteessa lähtötilanteeseen ja aikaan kummassakin hoitoryhmässä (INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimusten yhdistetty analyysi), ks. kuva 1.

Kuva 1: Havaitut keskimääräiset (keskiarvon keskivirhe) FVC-muutokset suhteessa lähtötilanteeseen (ml) eri ajankohtina, yhdistetyt INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimukset



FVC-vasteanalyysi

Molemmissa INPULSIS-tutkimuksissa FVC-vasteen saavuttaneiden osuus oli nintedanibiryhmässä merkitsevästi suurempi kuin lumeryhmässä. Vasteen saavuttaneiksi määriteltiin potilaat, joiden FVC:n prosenttiosuus odotusarvosta pieneni absoluuttisesti enintään 5 % (raja-arvo, joka merkitsee kuolleisuusrisikin suurenemista idiopaattisessa keuhkofibroosissa). Tulokset olivat samaa luokkaa analyyseissä, joissa käytettiin varovaisempaa raja-arvoa (10 %). Tutkimuskohtaiset ja yhdistetyt tulokset, ks. taulukko 4.

Taulukko 4: FVC-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus 52 viikon kohdalla INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty	
	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	204	309	219	329	423	638
5 %:n raja-arvo						
FVC-vasteen saavuttaneiden lukumäärä ja osuus (%) ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Vertailu lumeeseen						
Ristitulosuhde		1,85		1,79		1,84
95 % lv		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-arvo ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10 %:n raja-arvo						
FVC-vasteen saavuttaneiden lukumäärä ja osuus (%) ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Vertailu lumeeseen						
Ristitulosuhde		1,91		1,29		1,58
95 % lv		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-arvo ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Vasteen saavuttaneita ovat potilaat, joilla absoluuttinen alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta oli raja-arvosta riippuen enintään 5 % tai enintään 10 % ja joilla FVC arvioitiin 52 viikon kohdalla.

²Perustuu logistiseen regressioon.

Etenemiseen kulunut aika (≥ 10 %:n absoluuttinen pieneneminen FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta tai kuolema)

Etenemisen riski oli kummassakin INPULSIS-tutkimuksessa tilastollisesti merkitsevästi pienempi nintedanibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumeella hoidettuihin potilaisiin. Yhdistetyssä analyysissä riskisuhde oli 0,60 viitaten 40 % pienempään etenemisriskiin nintedanibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumeella hoidettuihin potilaisiin.

Taulukko 5: Niiden potilaiden määrä, joilla absoluuttinen pieneneminen FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta oli ≥ 10 % tai jotka menehtyivät 52 viikon aikana, ja aika etenemiseen INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty	
	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	204	309	219	329	423	638
Tapahtuman kokeneita potilaita, n (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Vertailu lumeeseen ¹						
p-arvo ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Riskisuhde ³		0,53		0,67		0,60
95 % lv		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)
¹ Perustuu enintään 372 päivän aikana kerättyihin tietoihin (52 viikkoa + 7 päivän marginaali). ² Perustuu log-rank -testiin. ³ Perustuu Coxin regressiomalliin.						

SGRQ-kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla

INPULSIS-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä lähtötason SGRQ-pisteet olivat nintedanibiryhmässä 39,51 ja lumeryhmässä 39,58. SGRQ-kokonaispistemäärän arvioitu keskimuutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli pienempi nintedanibiryhmässä (3,53) kuin lumeryhmässä (4,96). Hoitoryhmien välinen ero oli -1,43 (95 % lv: -3,09; 0,23; p=0,0923). Kaikkiaan nintedanibin vaikutus terveyteen liittyvään elämänlaatuun oli SGRQ-kokonaispistein mitattuna kohtalainen. Elämänlaatu heikentyi vähemmän kuin lumehoidossa.

Aika ensimmäiseen äkilliseen idiopaattisen keuhkofibroosin pahenemisvaiheeseen

INPULSIS-tutkimusten yhdistetyssä analyysissä ensimmäisen äkillisen pahenemisvaiheen riski oli numeerisesti pienempi nintedanibia saaneilla potilailla kuin lumetta saaneilla potilailla. Tutkimuskohtaiset tulokset ja yhdistetyt tulokset, ks. taulukko 6.

Taulukko 6: Idiopaattisen keuhkofibroosin äkillisen pahenemisvaiheen kokeneiden potilaiden määrä 52 viikon aikana ja aika ensimmäiseen pahenemisvaiheeseen. Analyysi, joka perustuu tutkijan raportointiin tapahtumiin INPULSIS-1- ja INPULSIS-2-tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset – hoidetut potilaat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty	
	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	204	309	219	329	423	638
Tapahtuman kokeneita potilaita, n (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Vertailu lumeeseen ¹						
p-arvo ²		0,6728		0,0050		0,0823
Riskisuhde ³		1,15		0,38		0,64
95 % lv		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)
¹ Perustuu enintään 372 päivän aikana kerättyihin tietoihin (52 viikkoa + 7 päivän marginaali).						
² Perustuu log-rank -testiin.						
³ Perustuu Coxin regressiomalliin.						

Ennalta määritellyssä herkkyysoanalyysissä vähintään yhden arvioitun pahenemisvaiheen 52 viikon aikana kokeneiden potilaiden määrä oli pienempi nintedanibiryhmässä (1,9 % potilaista) kuin lumeryhmässä (5,7 % potilaista). Kun arvioidaan pahenemisvaihetapahtumaan kulunutta aikaa analysoitiin yhdistettyjen tietojen perusteella, riskisuhteeksi saatiin 0,32 (95 % lv 0,16; 0,65; p=0,0010).

Elossaoloanalyysi

INPULSIS-tutkimusten elossaolotietojen ennalta määritellyssä yhdistetyssä analyysissä kokonaiskuolleisuus 52 viikon aikana oli nintedanibiryhmässä pienempi (5,5 %) kuin lumeryhmässä (7,8 %). Kuolemaan kuluneen ajan analyysissä riskisuhteeksi saatiin 0,70 (95 % lv 0,43, 1,12; p = 0,1399). Kaikkien elossaolopäätetapahtumien (kuten hoidonaikainen kuolleisuus ja hengityselimiin liittyvä kuolleisuus) tuloksissa oli yhdenmukainen numeerinen ero nintedanibin eduksi.

Taulukko 7: Mistä tahansa syystä johtuva kuolleisuus 52 viikon aikana INPULSIS-1- ja INPULSIS-2 -tutkimuksissa sekä tutkimusten yhdistetyt tulokset - hoidetut potilaat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ja INPULSIS-2 yhdistetty	
	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Riskiryhmään kuuluvien potilaiden määrä	204	309	219	329	423	638
Tapahtuman kokoneita potilaita, n (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Vertailu lumeeseen ¹						
p-arvo ²		0,2880		0,2995		0,1399
Riskisuhde ³		0,63		0,74		0,70
95 % Iv		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Perustuu enintään 372 päivän aikana kerättyihin tietoihin (52 viikkoa + 7 päivän marginaali).

² Perustuu log-rank -testiin.

³ Perustuu Coxin regressiomalliin.

Pitkäkestoinen Ofev-hoito idiopaattista keuhkofibroosia sairastaville potilaille (INPULSIS-ON)

Ofev-valmisteella tehtyyn avoimeen jatkotutkimukseen osallistui 734 potilasta, joilla oli idiopaattinen keuhkofibroosi. Potilaat, jotka suorittivat INPULSIS-tutkimuksessa 52 viikon pituisen hoitojakson loppuun, saivat INPULSIS-ON-jatkotutkimuksessa avoimesti Ofev-hoitoa. Sekä INPULSIS- että INPULSIS-ON-tutkimuksissa mukana olleiden Ofev-hoitoa saaneiden potilaiden altistuksen keston mediaani oli 44,7 kuukautta (vaihteluväli 11,9–68,3). Eksploratiivisiin tehon päätetapahtumiin sisältyi FVC:n vuosittainen alenema 192 viikon aikana, joka oli kaikilla hoitoa saaneilla potilailla -135,1 (5,8) ml/vuosi ja yhdenmukainen vaiheen III INPULSIS-tutkimuksissa Ofev-hoitoa saaneilla potilailla todetun FVC:n vuosittaisen aleneman (-113,6 ml/vuosi) kanssa. Ofev-valmisteen haittatapahtumaprofiili INPULSIS-ON-tutkimuksessa oli yhdenmukainen vaiheen III INPULSIS-tutkimuksissa todetun haittatapahtumaprofiilin kanssa.

Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavat potilaat, joilla on pitkälle edennyt keuhkojen toiminnanvajaus (INSTAGE)

INSTAGE-tutkimus oli monikansallinen, prospektiivinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettu kliininen monikeskustutkimus, johon osallistui 24 viikon ajan idiopaattista keuhkofibroosia sairastavia potilaita, joilla oli pitkälle edennyt keuhkojen toiminnanvajaus (DLCO ≤ 35 % odotusarvosta). 136 potilasta sai Ofev-valmistetta monoterapiana. Ensisijaisen päätetapahtuman tulokset osoittivat St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) -kokonaispisteiden laskeneen -0,77 yksiköllä viikolla 12 perustuen mukautettuun keskimääräiseen muutokseen lähtötilanteesta. Post hoc -vertailu osoitti, että näillä potilailla todettu FVC:n lasku vastasi FVC:n laskua niillä potilailla, joiden tauti ei ollut edennyt yhtä pitkälle ja jotka saivat Ofev-hoitoa vaiheen III INPULSIS-tutkimuksissa.

Ofev-valmisteen turvallisuus- ja siedettävyysofiili idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla, joilla on pitkälle edennyt keuhkojen toiminnanvajaus, oli yhdenmukainen vaiheen III INPULSIS-tutkimuksissa tehtyjen havaintojen kanssa.

Lisätiedot vaiheen IV INJOURNEY-tutkimuksesta, jossa tutkittaville annettiin Ofev-valmistetta 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja lisäksi pirfenidonia

Nintedanibin ja pirfenidonin samanaikaista käyttöä on tutkittu eksploratiivisessa, avoimessa, satunnaistetussa tutkimuksessa, jossa nintedanibia annoksena 150 mg kahdesti vuorokaudessa ja sen lisäksi annettua pirfenidonia (jonka annos titrattiin tasolle 801 mg kolme kertaa vuorokaudessa) verrattiin pelkkään nintedanibiin annoksena 150 mg kahdesti vuorokaudessa 105 satunnaistetulla

potilaalla 12 viikon ajan. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosenttiosuus, joille kehittyi maha-suolikanavan haittatapahtumia lähtötilanteen ja viikon 12 välisenä aikana. Maha-suolikanavan haittatapahtumat olivat yleisiä ja molempien lääkeaineiden vakiintuneiden turvallisuusprofiilien mukaisia. Yleisimpiä haittatapahtumia olivat ripuli, pahoinvointi ja oksentelu, joita ilmoitettiin nintedanibin ja pirfenidonin yhdistelmää saaneilla potilailla ja pelkkää nintedanibia saaneilla potilailla.

Lähtötilanteen jälkeen tapahtuneen FVC:n absoluuttisen muutoksen keskiarvo (keskivirhe) viikolla 12 oli -13,3 (17,4) ml potilailla, jotka saivat nintedanibin ja pirfenidonin yhdistelmää (n = 48) ja -40,9 (31,4) ml potilailla, jotka saivat pelkkää nintedanibia (n = 44).

Muut krooniset, fenotyypiltään etenevät fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD)

Ofev-valmisteen kliinistä tehoa on tutkittu kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (INBUILD) potilailla, jotka sairastivat muita kroonisia, fenotyypiltään eteneviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia. Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavat potilaat suljettiin pois tutkimuksesta. Potilaat, joiden kliininen diagnoosi oli krooninen fibrotisoiva interstitiaalinen keuhkosairaus, valittiin, jos heillä oli rintakehän ohutleikekuvauksessa (HRCT) selkeää fibroosia (yli 10 % fibroottisia piirteitä) ja kliinisiä merkkejä etenemisestä (määritelmän mukaan FVC:n alenema $\geq 10\%$, FVC:n alenema $\geq 5\%$ ja $< 10\%$ sekä oireiden pahenemista tai löydöksiä kuvantamistutkimuksessa, tai oireiden pahenemista ja kuvantamistutkimuksen löydösten pahenemista seulontaa edeltävien 24 kuukauden aikana). Potilaiden FVC-arvon piti olla vähintään 45 % odotusarvosta ja DLCO-arvon vähintään 30 % ja alle 80 % odotusarvosta. Potilaiden sairauden piti olla edennyt huolimatta siitä, että he olivat saaneet hoitoa, joka katsottiin asianmukaiseksi potilaan interstitiaalisen keuhkosairauden tyypissä.

Kaikkiaan 663 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Ofev-valmistetta 150 mg kahdesti vuorokaudessa tai vastaavaa lumetta vähintään 52 viikon ajan. Mediaani Ofev-altistus oli 17,4 kuukautta ja keskimääräinen Ofev-altistus 15,6 kuukautta koko tutkimuksen aikana. Satunnaistaminen stratifioitiin HRCT-kuvauksessa todettujen, keskitetysti arvioitujen fibroosimuutosten perusteella. Tutkimukseen satunnaistettiin 412 potilasta, joilla todettiin HRCT-kuvauksessa tavallisen interstitiaalisen pneumonian (UIP) kaltaisia fibroosimuutoksia, ja 251 potilasta, joilla todettiin HRCT-kuvauksessa muunlaisia fibroosimuutoksia. Tässä tutkimuksessa analyysejä varten määritettiin kaksi yhtäläisesti ensisijaista populaatiota: kaikki potilaat (kokonaispopulaatio) ja potilaat, joilla todettiin HRCT-kuvauksessa tavallisen interstitiaalisen pneumonian kaltaisia fibroosimuutoksia. Potilaista, joilla todettiin HRCT-kuvauksessa muunlaisia fibroosimuutoksia, muodostettiin ”täydentävä” populaatio.

Ensisijainen päätetapahtuma oli nopean vitaalikapasiteetin (FVC) vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana. Tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia olivat King’s Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) -kyselyn kokonaispisteiden absoluuttinen muutos lähtötilanteesta viikolla 52, interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäiseen äkilliseen pahenemisvaiheeseen tai kuolemaan kulunut aika 52 viikon ajanjaksolla sekä kuolemaan kulunut aika 52 viikon ajanjaksolla.

Potilaiden keskimääräinen (keskihajonta [SD], pienin-suurin) ikä oli 65,8 (9,8; 27–87) vuotta, ja heidän keskimääräinen FVC-prosenttiosuutensa odotusarvosta oli 69,0 % (15,6; 42–137). Tutkimusryhmissä taustalla olevia kliinisiä interstitiaalisen keuhkosairauden diagnooseja olivat allerginen alveoliitti (26,1 %), autoimmuunit interstitiaaliset keuhkosairaudet (25,6 %), idiopaattinen epäspesifinen interstitiaalinen pneumonia (18,9 %), luokittelematon idiopaattinen interstitiaalinen pneumonia (17,2 %) ja muut interstitiaaliset keuhkosairaudet (12,2 %).

INBUILD-tutkimusta ei suunniteltu osoittamaan eikä sillä ollut voimaa osoittaa nintedanibin hyötyjä spesifisissä diagnostisissa alaryhmissä. Interstitiaalisten keuhkosairauksien diagnooseihin perustuvissa alaryhmissä osoitettiin johdonmukaisia vaikutuksia. Nintedanibin käytöstä hyvin harvinaisia eteneviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia sairastaville potilaille on vain vähän tietoa.

FVC:n vuosittainen alenema

FVC:n vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana väheni merkitsevästi 107,0 ml Ofev-valmistetta saaneilla potilailla verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin (taulukko 8), mikä vastaa 57,0 %:n suhteellista hoitovaikutusta.

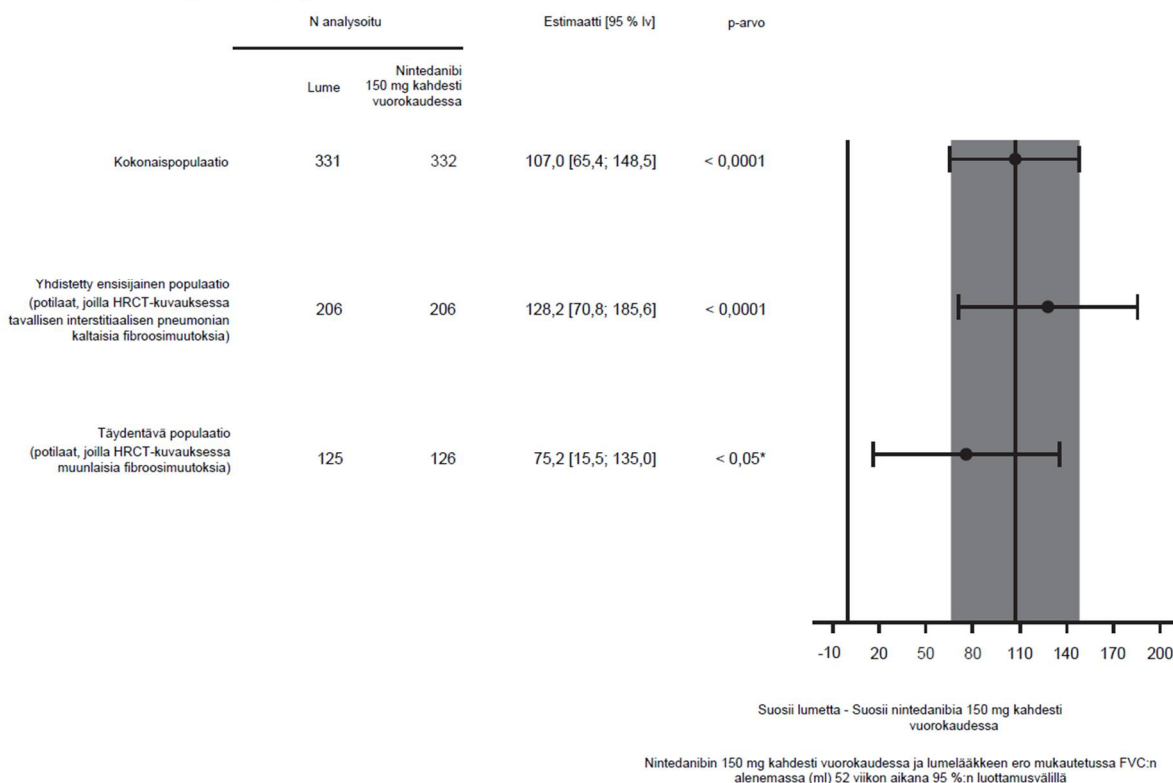
Taulukko 8: FVC:n vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana

	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	331	332
Alenema ¹ (keskivirhe) 52 viikon aikana	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Vertailu lumeeseen		
Ero ¹		107,0
95 % lv		(65,4; 148,5)
p-arvo		< 0,0001

¹Perustuu seuraaviin: satunnaiskertoimien regressio ja kiinteät kategoriset hoidon vaikutukset, HRCT-kuvauksessa todetut muutokset, kiinteät jatkuvat ajan vaikutukset, lähtötilanteen FVC [ml], mukaan lukien hoidon ja ajan sekä lähtötilanteen ja ajan yhteisvaikutukset.

Samankaltaisia tuloksia saatiin siitä ensisijaisesta populaatiosta, jonka potilailla oli HRCT-kuvauksessa todettu tavallisen interstitiaalisen pneumonian kaltaisia fibroosimuutoksia. Hoitovaikutus oli yhdenmukainen myös täydentävässä populaatiossa, jonka potilailla oli HRCT-kuvauksessa todettu muunlaisia fibroosimuutoksia (yhteisvaikutuksen p-arvo 0,2268) (kuva 2).

Kuva 2 Forest plot -kaavio FVC:n vuosittaisesta alenemasta (ml) 52 viikon aikana potilaspopulaatioissa

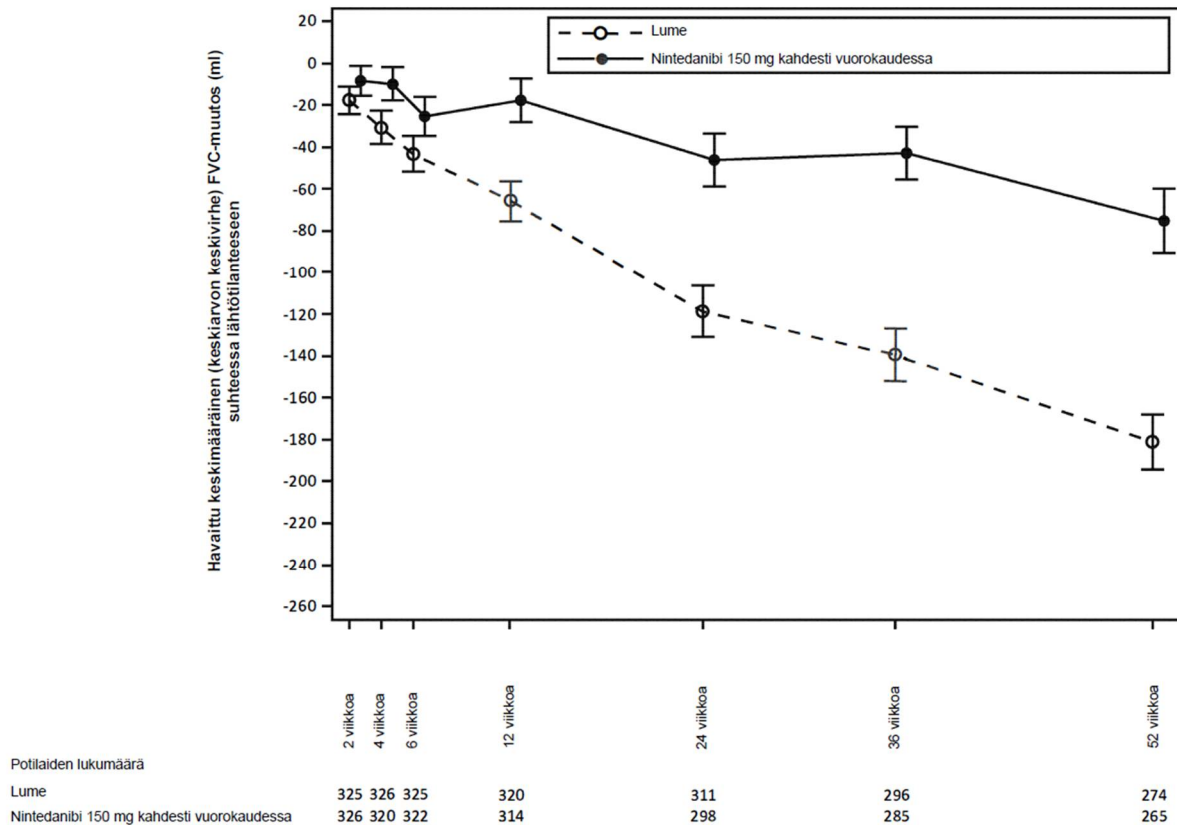


Ofev-valmisteen vaikutus FVC:n vuosittaisen aleneman vähenemiseen vahvistettiin kaikissa ennalta määritetyissä herkkyysanalyysissä, ja tulokset olivat yhdenmukaisia ennalta määritetyissä tehon

alaryhmissä, joita olivat sukupuoli, ikäryhmä, rotu, FVC:n prosenttiosuus odotusarvosta lähtötilanteessa ja alkuperäisen taustalla olevan interstitiaalisen keuhkosairauden diagnoosi ryhmissä.

Kuvassa 3 esitetään FVC:n muutoksen kehitys hoitoryhmissä lähtötilanteen jälkeen ajan mittaan.

Kuva 3 Havaittu keskimääräinen (keskiarvon keskivirhe) FVC-muutos suhteessa lähtötilanteeseen (ml) 52 viikon aikana



Lisäksi Ofev-valmisteella todettiin olevan suotuisia vaikutuksia lähtötilanteen FVC:n prosenttiosuuden (odotusarvosta) absoluuttisen muutoksen mukautettuun keskiarvoon viikolla 52. Lähtötilanteen FVC:n prosenttiosuuden (odotusarvosta) absoluuttisen muutoksen mukautettu keskiarvo oli pienempi nintedanibiryhmässä (-2,62 %) kuin lumeryhmässä (-5,86 %). Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli 3,24 (95 % lv: 2,09; 4,40, nimellinen $p < 0,0001$).

FVC-vasteen saavuttaneiden analyysi

FVC-vasteen saavuttaneiden osuus eli niiden potilaiden osuus, joilla FVC:n prosenttiosuus odotusarvosta aleni suhteellisesti enintään 5 %, oli suurempi Ofev-ryhmässä kuin lumeryhmässä. Samankaltaisia tuloksia saatiin analyyseistä, joissa raja-arvo oli 10 % (taulukko 9).

Taulukko 9: FVC-vasteen saavuttaneiden potilaiden osuus 52 viikon kohdalla INBUILD-tutkimuksessa

	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	331	332
5 %:n raja-arvo		
FVC-vasteen saavuttaneiden lukumäärä ja osuus (%) ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Vertailu lumeeseen		
Ristitulosuhde ²		2,01
95 % lv		(1,46; 2,76)
Nimellinen p-arvo		< 0,0001
10 %:n raja-arvo		
FVC-vasteen saavuttaneiden lukumäärä ja osuus (%) ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Vertailu lumeeseen		
Ristitulosuhde ²		1,42
95 % lv		(1,04; 1,94)
Nimellinen p-arvo		0,0268

¹Vasteen saavuttaneita ovat potilaat, joilla suhteellinen alenema FVC-arvon prosenttiosuudessa odotusarvosta oli raja-arvosta riippuen enintään 5 % tai enintään 10 % ja joilla FVC arvioitiin 52 viikon kohdalla (potilaat, joista puuttui tietoja viikon 52 kohdalla, katsottiin hoitoon vastaamattomiksi).

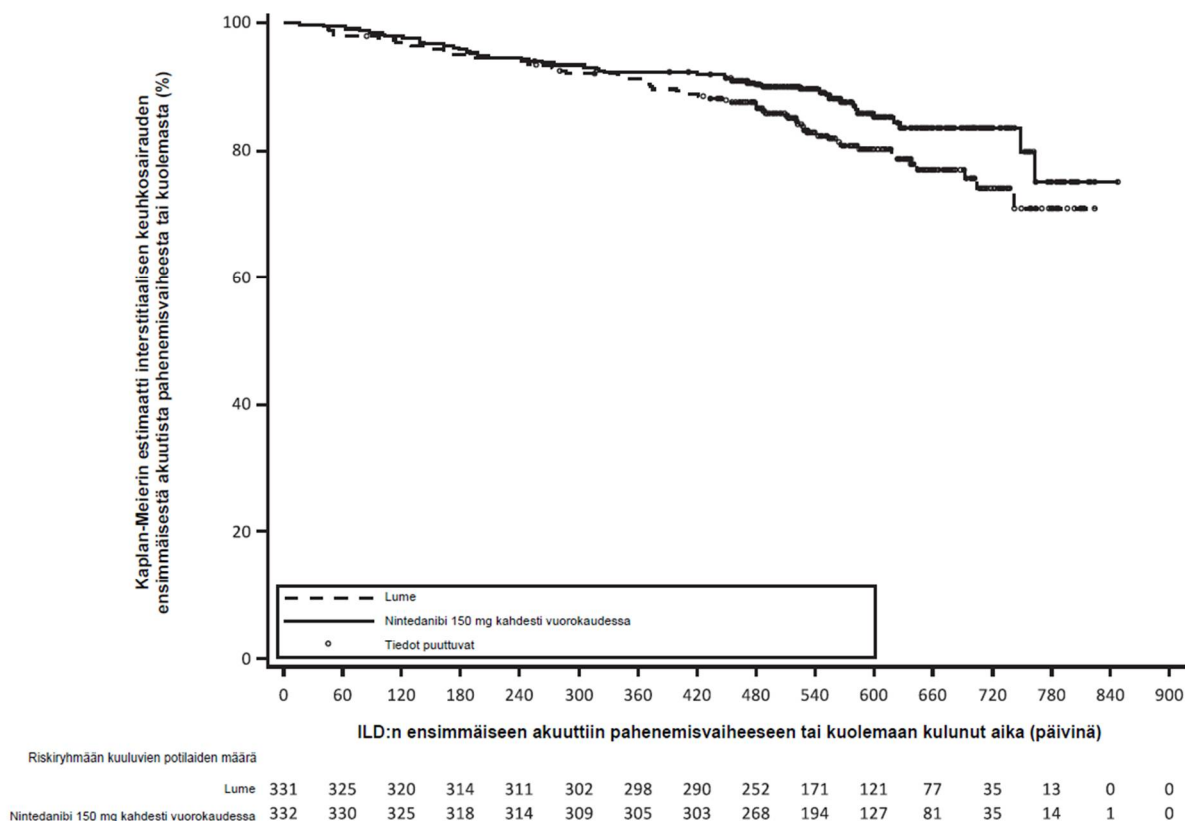
²Perustuu logistiseen regressiomalliin, jossa jatkuvana kovariaattina on FVC:n prosenttiosuus odotusarvosta lähtötilanteessa ja binäärisenä kovariaattina HRCT-kuvauksessa todetut muutokset.

Interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäiseen äkilliseen pahenemisvaiheeseen tai kuolemaan kulunut aika

Koko tutkimuksen aikana niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäinen äkillinen pahenemisvaihe, kuolema tai molemmat, oli Ofev-ryhmässä 13,9 % ja lumeryhmässä 19,6 %. Riskisuhde oli 0,67 (95 % lv: 0,46; 0,98; nimellinen p = 0,0387), mikä tarkoittaa interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäisen äkillisen pahenemisvaiheen tai kuoleman riskin pienenemistä 33 %:lla Ofev-hoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin verrattuna (kuva 4).

Kuva 4

Kaplan-Meierin kaavio interstitiaalisen keuhkosairauden ensimmäiseen äkilliseen pahenemisvaiheeseen tai kuolemaan kuluneesta ajasta koko tutkimuksen aikana



Elossaoloanalyysi

Kuoleman riski oli pienempi Ofev-ryhmässä kuin lumeryhmässä. Riskisuhde oli 0,78 (95 % lv: 0,50; 1,21; nimellinen p = 0,2594), mikä tarkoittaa kuoleman riskin pienenemistä 22 %:lla Ofev-hoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin verrattuna.

Etenemiseen (≥ 10 %:n absoluuttinen alenema FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta) tai kuolemaan kulunut aika

INBUILD-tutkimuksessa etenemisen (≥ 10 %:n absoluuttinen alenema FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta) tai kuoleman riski oli pienempi Ofev-hoitoa saaneilla potilailla. Niiden potilaiden osuus, joilla esiintyi jokin tapahtuma, oli Ofev-ryhmässä 40,4 % ja lumeryhmässä 54,7 %. Riskisuhde oli 0,66 (95 % lv: 0,53; 0,83; p = 0,0003), mikä tarkoittaa sairauden etenemisen (≥ 10 %:n absoluuttinen alenema FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta) tai kuoleman riskin pienenemistä 34 %:lla Ofev-hoitoa saaneilla potilailla lumehoitoa saaneisiin verrattuna.

Elämänlaatu

K-BILD-kokonaispisteiden mukautettu keskimääräinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli lumeryhmässä -0,79 yksikköä ja Ofev-ryhmässä 0,55 yksikköä. Hoitoryhmien välinen ero oli 1,34 (95 % lv: -0,31; 2,98; nimellinen p = 0,1115).

Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) -oirekyselyn hengenahdistusosion pisteiden mukautettu keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli Ofev-ryhmässä 4,28 ja lumeryhmässä 7,81. Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli -3,53 (95 % lv: -6,14; -0,92; nimellinen p = 0,0081) Ofev-hoidon eduksi. L-PF-oirekyselyn yskäosion pisteiden mukautettu keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli Ofev-ryhmässä -1,84 ja lumeryhmässä 4,25. Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli -6,09 (95 % lv: -9,65; -2,53; nimellinen p = 0,0008) Ofev-hoidon eduksi.

Systemiseen skleroosiin liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus (SSc-ILD)

Ofev-valmisteen kliinistä tehoa on tutkittu kaksoissokkoutetussa satunnaistetussa lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (SENSCIS) potilailla, jotka sairastivat systemiseen skleroosiin liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta (SSc-ILD). Potilaiden SSc-ILD diagnoosi perustui systeemisen skleroosin vuoden 2013 ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) -luokittelukriteereihin ja edellisten 12 kuukauden aikana tehtyyn rintakehän ohutleikekuvaukseen (HRCT). Kaikkiaan 580 potilasta satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko Ofev 150 mg -valmistetta kahdesti vuorokaudessa tai vastaavaa lumetta vähintään 52 viikon ajan. Näistä 576 potilasta hoidettiin. Satunnaistaminen stratifioitiin anti-topoisomeraasin vasta-aine-pitoisuuden (ATA) avulla. Potilaat olivat mukana sokkoutetussa tutkimushoidossa enintään 100 viikkoa (mediaani Ofev-altistus 15,4 kuukautta; keskimääräinen Ofev-altistus 14,5 kuukautta).

Ensisijainen päätapahtuma oli nopean vitaalikapasiteetin (FVC) vuosittainen alenema 52 viikon aikana. Keskeisiä toissijaisia päätapahtumia olivat muunnetun Rodnan Skin Score (mRSS) -pistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla ja Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) -kokonaispistemäärän absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla.

Kokonaispopulaatiossa 75,2 % potilaista oli naisia. Keskimääräinen (keskihajonta [SD], pienin-suurin) ikä oli 54,0 (12,2; 20–79) vuotta. Kaikkiaan 51,9 %:lla potilaista oli yleistynyt kutaaninen systeeminen skleroosi ja 48,1 %:lla oli rajoittunut kutaaninen systeeminen skleroosi. Keskimääräinen (SD) aika jonkin muun oireen kuin Raynaud'n ilmiön alkamisesta oli 3,49 (1,7) vuotta. Lähtötilanteessa 49,0 % potilaista sai vakiintunutta mykofenolaattihoitoa (46,5 % mykofenolaattimofetiilia, 1,9 % mykofenolaattinatriumia ja 0,5 % mykofenolihappoa). Potilaiden turvallisuusprofiili oli vertailukelpoinen riippumatta siitä, saivatko potilaat mykofenolaattia lähtötilanteessa vai eivät.

FVC:n vuosittainen alenema

FVC:n vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana väheni merkitsevästi 41,0 ml Ofev-valmistetta saavilla potilailla verrattuna lumetta saaneisiin potilaisiin (taulukko 10), mikä vastaa 43,8 %:n suhteellista hoitovaikutusta.

Taulukko 10: FVC:n vuosittainen alenema (ml) 52 viikon aikana

	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	288	287
Alenema ¹ (keskivirhe) 52 viikon aikana	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Vertailu lumeeseen		
Ero ¹		41,0
95 % lv		(2,9; 79,0)
p-arvo		< 0,05

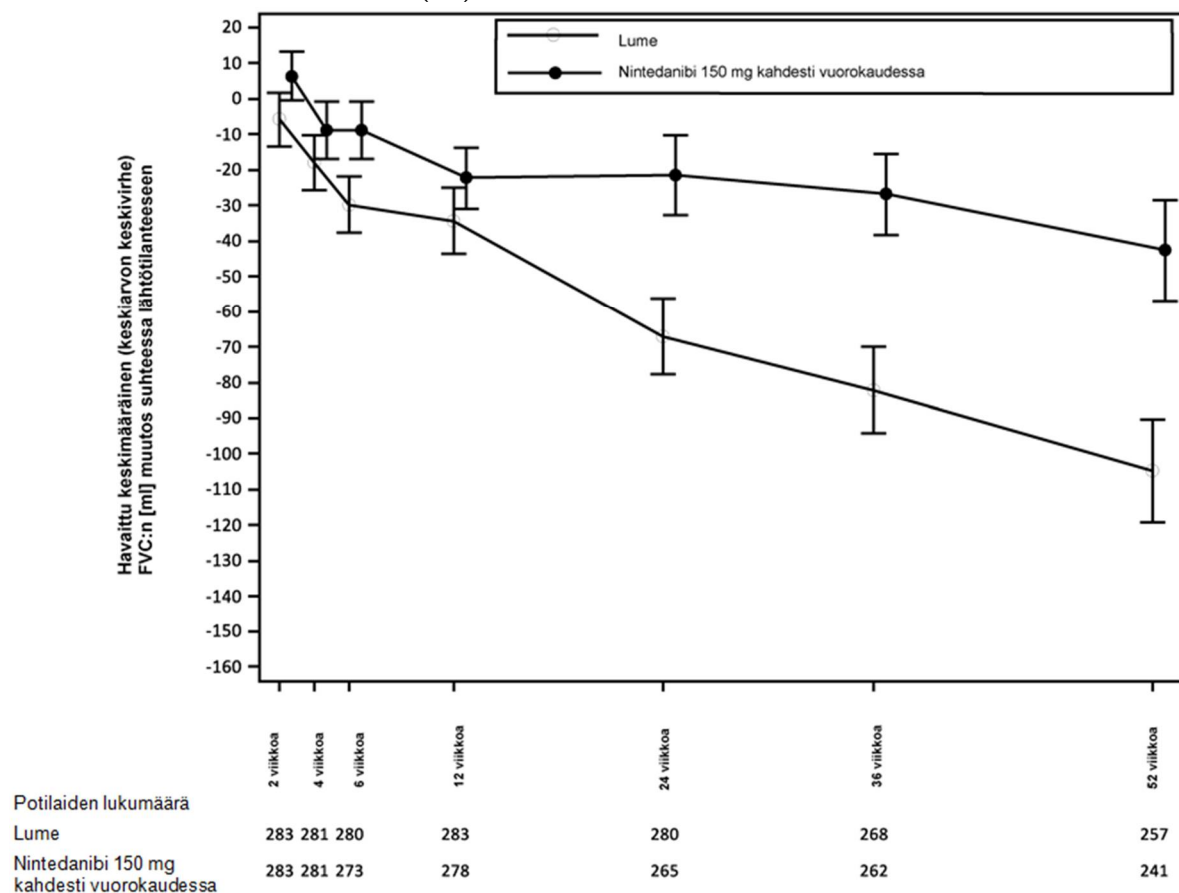
¹Perustuu seuraaviin: satunnaiskertoimien regressio ja kiinteät kategoriset hoidon vaikutukset, ATA-pitoisuus, sukupuoli, kiinteät jatkuvat ajan vaikutukset, lähtötilanteen FVC [ml], ikä, pituus, mukaan lukien hoidon ja ajan sekä lähtötilanteen ja ajan yhteisvaikutukset. Satunnaisvaikutusta käytettiin potilaskohtaisen vakiotermin ja ajan kohdalla. Potilaskohtaiset virheet mallinnettiin strukturoimattomalla varianssi-kovarianssimatriisilla. Yksilöidenvälinen vaihtelu mallinnettiin varianssikomponenttien varianssi-kovarianssimatriisilla.

Ofev-valmisteen vaikutus FVC:n vuosittaisen aleneman vähenemisessä oli samanlainen kaikissa ennalta määritetyissä herkkyysanalyysissä, eikä ennalta määritetyissä alaryhmissä (esim. ikä, sukupuoli ja mykofenolaatin käyttö) havaittu mitään heterogeenisyyttä.

Samankaltaisia vaikutuksia havaittiin myös muissa keuhkotoimintaa mittaavissa päätapahtumissa, esim. FVC:n (ml) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla (kuva 5 ja taulukko 11) ja FVC:n odotettu alenema (%) 52 viikon aikana (taulukko 12). Näistä saatiin lisänäyttöä Ofev-valmisteen systeemiseen skleroosiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden etenemistä hidastavista vaikutuksista. Lisäksi Ofev-ryhmässä pienemmällä määrällä potilaita absoluuttinen FVC:n alenema oli > 5 % odotusarvosta (20,6 % Ofev-ryhmässä vs. 28,5 % lumeryhmässä OR = 0,65, p = 0,0287). FVC:n suhteellinen alenema (ml) > 10 % oli vertailukelpoinen molempien ryhmien välillä (16,7 % Ofev-ryhmässä vs. 18,1 % lumeryhmässä, OR = 0,91, p = 0,6842). Viikon 52 kohdalla puuttuneille FVC-arvoille annettiin näissä analyyseissa potilaan huonointa hoidon aikaista arvoa vastaava arvo.

Enintään 100 viikolta kerättyjen tietojen (hoidon pisin mahdollinen kesto SENSICIS-tutkimuksessa) eksploraatiivinen analyysi viittasi siihen, että Ofev-valmisteen hoidon aikainen vaikutus systeemiseen skleroosiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden etenemisen hidastamiseen jatkui yli 52 viikon ajan.

Kuva 5: Havaittu keskimääräinen (keskiarvon keskivirhe) FVC-muutos suhteessa lähtötilanteeseen (ml) 52 viikon aikana



Taulukko 11: FVC:n (ml) absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla

	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	288	288
Keskiarvo (SD) lähtötilanteessa	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Keskimääräinen ¹ (SE) muutos lähtötilanteesta viikon 52 kohdalla	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Vertailu lumeeseen		
Keskiarvo ¹		46,4
95 % lv		(8,1; 84,7)
p-arvo		< 0,05

¹Perustuu toistomittausten sekamalliin (MMRM) ja seuraaviin kiinteisiin kategorisiin vaikutuksiin: ATA-pitoisuus, käynti, hoidon ja käynnin yhteisvaikutus, lähtötilanteen ja käynnin yhteisvaikutus, ikä, sukupuoli ja pituus. Käynti oli toistomittausmuuttuja. Potilaskohtaiset virheet mallinnettiin strukturoimattomalla varianssi-kovarianssirakenteella. Mukautettu keskiarvo perustui mallin kaikkiin analysoituihin potilaisiin (ei pelkästään potilaisiin, joilla oli lähtötilanne ja mittaustulos 52 viikon kohdalla).

Taulukko 12: FVC:n vuotuinen alenema (% odotusarvosta) 52 viikon aikana

	Lume	Ofev 150 mg kahdesti vuorokaudessa
Analysoitujen potilaiden lukumäärä	288	287
Alenema ¹ (SE) 52 viikon aikana	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Vertailu lumeeseen		
Ero ¹		1,15
95 % lv		(0,09; 2,21)
p-arvo		< 0,05

¹Perustuu seuraaviin: satunnaiskertoimien regressio ja kiinteät kategoriset hoidon vaikutukset, ATA-pitoisuus, ajan kiinteät jatkuvat vaikutukset, lähtötilanteen FVC [% oletusarvosta], mukaan lukien hoidon ja ajan sekä lähtötilanteen ja ajan yhteisvaikutukset. Satunnaisvaikutusta käytettiin potilaskohtaisen vakiotermin ja ajan kohdalla. Potilaskohtaiset virheet mallinnettiin strukturoimattomalla varianssi-kovarianssimatriisilla. Yksilöidenvälinen vaihtelu mallinnettiin varianssikomponenttien varianssi-kovarianssimatriisilla

mRSS-pistemäärän (muunnettu Rodnan Skin Score) muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla
mRSS:n mukautettu keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli vertailukelpoinen Ofev-ryhmän [-2,17 (95 % lv -2,69; -1,65)] ja lumeryhmän [-1,96 (95 % lv -2,48, -1,45)] välillä. Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli -0,21 (95 % lv -0,94; 0,53; p = 0,5785).

SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) -kokonaispisteiden muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla

SGRQ-kokonaispisteiden mukautettu keskimääräinen absoluuttinen muutos lähtötilanteesta 52 viikon kohdalla oli vertailukelpoinen Ofev-ryhmän [0,81 (95 % lv -0,92; 2,55)] ja lumeryhmän [-0,88 (95 % lv -2,58; 0,82)] välillä. Mukautettu keskiero hoitoryhmien välillä oli 1,69 (95 % lv -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Elossaoloanalyysi

Kuolleisuus Ofev-ryhmän (N = 10; 3,5 %) ja lumeryhmän (N = 9; 3,1 %) välillä oli vertailukelpoinen koko tutkimuksen ajan. Kuolemaan kuluneen ajan analyysissä riskisuhteeksi saatiin 1,16 (95 % lv 0,47; 2,84; p = 0,7535).

QT-aika

QT/QTc-tulokset kirjattiin munuaissyöpöpotilaille toteutetussa tutkimuksessa. Tässä tutkimuksessa QTcF-aika ei pidentynyt, kun potilaille annettiin nintedanibia suun kautta 200 mg kerta-annoksena tai toistuvina 200 mg annoksina kahdesti vuorokaudessa 15 päivän ajan.

Pediatriset potilaat

Fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD) lapsilla ja nuorilla

Ofev-valmisteen kliinistä turvallisuutta ja tehoa 6–17 vuoden ikäisillä, kliinisesti merkittäviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia (ILD) sairastavilla lapsilla ja nuorilla tutkittiin eksploratorisessa, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa (InPedILD 1199.337) (ks. kohta 4.2).

InPedILD-tutkimukseen otettiin 6–17-vuotiaita lapsia ja nuoria, joilla oli kliinisesti merkittävä fibrotisoiva interstitiaalinen keuhkosairaus ja joiden FVC oli vähintään 25 % odotusarvosta. Potilaiden sairaus luokiteltiin fibrotisoivaksi interstitiaaliseksi keuhkosairaudeksi kahdessa rintakehän ohutleikekuvauksessa (joista toinen oli tehty edellisten 12 kuukauden aikana) todetun fibroosin perusteella tai keuhkobiopsiassa ja yhdessä edellisten 12 kuukauden aikana tehdyssä rintakehän ohutleikekuvauksessa todetun fibroosin perusteella.

Kliinisesti merkittävä tauti määriteltiin Fan-pistearvoksi ≥ 3 tai dokumentoiduksi näytöksi taudin kliinisestä etenemisestä minkä tahansa ajanjakson aikana. Näyttö taudin kliinisestä etenemisestä perustui FVC-arvon suhteelliseen laskuun tasolta ≥ 10 % odotusarvosta, FVC-arvon suhteelliseen laskuun 5–10 %:lla odotusarvosta ja oireiden pahenemiseen, pahenevaan fibroosiin rintakehän ohutleikekuvauksessa tai muihin etenevästä keuhkofibroosista johtuvan kliinisen pahenemisen mittareihin (esim. lisääntynyt hapen tarve, vähentynyt diffuusiokapasiteetti), vaikka tämä ei ollutkaan vaatimus tutkimukseenotolle potilaille, joiden Fan-pistearvo oli ≥ 3 .

Potilaat satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan joko Ofev-valmistetta kahdesti vuorokaudessa (annokset mukautettiin painoon ja myös 25 mg:n kapseleita käytettiin) tai vastaavaa lumetta 24 viikon ajan, mitä seurasi pituudeltaan vaihteleva avoin nintedanibihoitajakso. Standardihoidon käyttö sallittiin, mikäli hoitava lääkäri katsoi sen kliinisesti aiheelliseksi.

Kaikkiaan 39 potilasta satunnaistettiin (61,5 % tyttöjä) (ikä 6–11 vuotta: 12 potilasta, ikä 12–17 vuotta: 27 potilasta). Keskimääräinen ikä [keskihajonta (SD)] oli 12,6 (3,3) vuotta. Keskimääräinen (SD) paino oli 42,2 kg (17,8 kg); ikä 6–11 vuotta: 26,6 kg (10,4 kg), ikä 12–17 vuotta: 49,1 kg (16,0 kg).

Tutkimukseen 1199-0337 otettiin potilaita, joilla oli laaja-alaisesti eri sairauksia. Yleisimpiä taustalla olevia yksittäisiä interstitiaalisen keuhkosairauden diagnooseja olivat surfaktanttiproteiinien puutos (nintedanibi: 26,9 %, lumelääke: 38,5 %), systeeminen skleroosi (nintedanibi: 15,4 %, lumelääke: 23,1 %) ja toksinen / säteilyn aiheuttama / lääkkeen aiheuttama pneumoniitti (nintedanibi: 11,5 %, lumelääke: 7,7 %). Yliherkkydestä johtuvaa kroonista pneumoniittia ilmoitettiin 2 tutkittavalla (nintedanibi: 7,7 %). Muita taustalla olevia interstitiaalisen keuhkosairauden diagnooseja, joita kutakin raportoitiin yhdellä potilaalla, olivat hematopoieettisen kantasolusiirron (HSCT) jälkeinen fibroosi, lastenreuma, juveniili idiopaattinen artriitti, dermatomyosiitti (DM), deskvamatiivinen interstitiaalinen pneumoniitti, H1N1-influenssa, epäselvä (krooninen diffuusi keuhkosairaus), COPA-oireyhtymä, COPA-geenin mutaatio, määrittelemätön sidekudossairaus, infektion jälkeinen ahtaava bronkioliitti, määrittelemätön interstitiaalinen keuhkosairaus, idiopaattinen ja pistoon liittyvä vaskulopatia.

Kaikkien potilaiden raportoitiin saaneen vähintään yhtä samanaikaista hoitoa kaksoissokkoutetun jakson aikana. Samanaikaiset hoidot (lähtötilanteessa, hoidon aikana ja tutkimuslääkkeen lopettamisen jälkeen käytetyt hoidot), joita käytettiin taustalla olevien sairauksien hoitoon, kuten kortikosteroidit ja immunomodulaattorit, olivat sallittuja.

Ensisijaisia päätetapahtumatuloksia olivat:

- $AUC_{\tau,ss}$ -arvona kuvattu nintedanibialtistus vakaassa tilassa otettujen näytteiden perusteella oli suurin piirtein samaa luokkaa lapsilla ja nuorilla ja verrattavissa aikuisilla todettuun $AUC_{\tau,ss}$ -arvoon (ks. kohta 5.2).
- Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla esiintyi hoidon aikana ilmenneitä haittatahtumia viikolla 24, oli 84,6 % nintedanibiryhmässä (ikä 6–11 vuotta: 75,0 %, ikä 12–17 vuotta: 88,9 %) ja 84,6 % lumeryhmässä (ikä 6–11 vuotta: 100 %, ikä 12–17 vuotta: 77,8 %).

Tutkimuksessa ei ollut ensisijaista tehon päätetapahtumaa.

Keuhkojen toimintaan liittyviä toissijaisia päätetapahtumia olivat nopean vitaalikapasiteetin (FVC) (prosenttiosuus odotusarvosta) muutos lähtötilanteesta viikolla 24 ja viikolla 52. FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta lähtötilanteen jälkeen tapahtunut mukautettu keskimääräinen muutos viikolla 24 oli 0,31 (95 %:n luottamusväli -2,36; 2,98) nintedanibiryhmässä ja -0,89 (95 %:n luottamusväli -4,61; 2,82) lumeryhmässä. FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta todettu mukautettu keskimääräinen (95 %:n luottamusväli) ero oli 1,21 (95 %:n luottamusväli -3,40; 5,81) nintedanibin eduksi. Viikolla 52 FVC:n prosenttiosuudessa odotusarvosta todetun muutoksen mukautettu keskimääräinen ero hoitoryhmien välillä oli 1,77 (95 %:n luottamusväli -4,70; 8,25).

Pediatriisilla potilailla todettiin suurta vaihtelua nintedanibihoidolla saavutetuissa vasteissa FVC:n (prosenttiosuus odotusarvosta) päätetapahtumassa ja useissa muissa eksploratorisissa tehon päätetapahtumissa.

Turvallisuuteen liittyviä toissijaisia päätetapahtumia olivat:

- Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla esiintyi hoidon aikana ilmenneitä epifyysilevyjen patologisia löydöksiä. Esiintyvyydet olivat hoitoryhmissä samaa luokkaa viikolla 24 (7,7 % molemmissa hoitoryhmissä). Viikkoon 52 mennessä niiden potilaiden prosenttiosuudet, joilla patologisia löydöksiä esiintyi, olivat nintedanibi/nintedanibi-ryhmässä 11,5 % ja lumelääke/nintedanibi-ryhmässä 15,4 %.
- Niiden potilaiden prosenttiosuus, joilla esiintyi hoidon aikana ilmenneitä patologisia löydöksiä hampaiden tutkimuksessa tai kuvantamisessa. Esiintyvyydet olivat 46,2 % nintedanibiryhmässä ja 38,5 % lumeryhmässä viikkoon 24 mennessä. Viikkoon 52 mennessä niiden potilaiden prosenttiosuudet, joilla patologisia löydöksiä esiintyi, olivat nintedanibi/nintedanibi-ryhmässä 50,0 % ja lumelääke/nintedanibi-ryhmässä 46,2 %.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Ofevalmistein käytöstä idiopaattisen keuhkofibroosin hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Ofevalmistein käytöstä fibrotisoivien interstitiaalisten keuhkosairauksien hoidossa alle 6 vuoden ikäisillä pediatriisilla potilailla (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Nintedanibin enimmäispitoisuus plasmassa saavutettiin noin 2–4 tuntia suun kautta tapahtuneen pehmeän liivatekapselin annon jälkeen, kun potilas oli aterioinut (vaihteluväli 0,5–8 tuntia). 100 mg:n annoksen absoluuttinen biologinen hyötyosuus oli terveillä vapaaehtoisilla 4,69 % (90 % lv: 3,615–6,078). Imeytymistä ja biologista hyötyosuutta heikentävät kuljettajaproteiinien vaikutukset ja merkittävä ensikierron metabolia. Nintedanibialtistus suureni suhteessa annokseen annosalueella 50–450 mg kerran vuorokaudessa ja 150–300 mg kahdesti vuorokaudessa. Vakaan tilan pitoisuudet plasmassa saavutettiin viimeistään viikon kuluessa annostelusta.

Aterian jälkeen nintedanibialtistus lisääntyi noin 20 % paasto-olosuhteissa suoritettuun annosteluun verrattuna (lv: 95,3–152,5 %) ja imeytyminen hidastui (t_{max} -ajan mediaani paasto-olosuhteissa: 2,00 h; aterian jälkeen: 3,98 h).

In vitro -tutkimuksessa nintedanibikapseleiden sekoittaminen pieneen määrään omenasosetta tai suklaavanukasta enintään 15 minuutin ajaksi ei vaikuttanut farmaseuttiseen laatuun. Pidempiaikaisen

pehmeälle ruoalle altistumisen todettiin aiheuttavan kapselien turpoamista ja epämuotoisuutta veden imeytyessä kapselin liivatekuoreen. Siksi kapseleiden ottaminen pehmeän ruoan kanssa ei oletettavasti muuta kliinistä vaikutusta, kun ne otetaan välittömästi.

Jakautuminen

Nintedanibin jakautumiskinetiikka on vähintään kaksivaiheinen. Laskimoon annetun infuusion jälkeen havaittiin suuri jakautumistilavuus (V_{ss} : 1050 l, 45,0 % gCV).

Nintedanibi sitoutui voimakkaasti ihmisen plasman proteiineihin *in vitro*; sitoutunut fraktio oli 97,8 %. Seerumin albumiinia pidetään merkittävimpänä sitoutumisproteiinina. Nintedanibi jakautuu ensisijaisesti plasmaan. Suhdeluku veren ja plasman välillä on 0,869.

Biotransformaatio

Nintedanibin pääasiallinen metaboliininen reaktio on esteraasin aiheuttama hydrolyysi, jonka seurauksena muodostuu vapaa happo-osa BIBF 1202. BIBF 1202 glukuronidoiduu edelleen uridiini-5'-difosfoglukuronyylitransferaasi (UGT) -entsyymien UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 ja UGT 1A10 avulla BIBF 1202 -glukuronidiksi.

Vain pieni osuus nintedanibin biotransformaatiosta tapahtuu CYP-välitteisesti, jolloin CYP 3A4 on tärkein vaikuttava entsyymi. Tärkeintä CYP-riippuvaista metaboliittia ei havaittu ihmisen plasmassa ADME-tutkimuksessa. *In vitro* CYP-riippuvaisen metaboliin osuus oli noin 5 % ja esteraasin noin 25 %. Nintedanibi, BIBF 1202 ja BIBF 1202 -glukuronidi eivät myöskään prekliinisissä tutkimuksissa estäneet tai indusoineet CYP-entsyymejä. Yhteisvaikutukset nintedanibin ja CYP:n substraattien, CYP:n estäjien ja CYP:n indusoiden välillä ovat siksi epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Plasman kokonaispuhdistuma oli laskimoon annetun infuusion jälkeen korkea (puhdistuma: 1 390 ml/min, 28,8 % gCV). Muuttumatonta vaikuttavaa ainetta erittyi virtsaan 48 tunnin aikana noin 0,05 % annoksesta (31,5 % gCV) suun kautta tapahtuneen annon ja noin 1,4 % annoksesta (24,2 % gCV) laskimoon tapahtuneen annon jälkeen. Munuaispuhdistuma oli 20 ml/min (32,6 % gCV). Pääosa suun kautta annetun [¹⁴C]-nintedanibin radioaktiivisuudesta eliminoitui ulosteeseen/sappeen (93,4 % annoksesta, 2,61 % gCV). Munuaisten kautta tapahtuvan erittymisen osuus kokonaispuhdistumasta oli vähäinen (0,649 % annoksesta, 26,3 % gCV). Lääkeaineen katsottiin erittyneen täydellisesti (yli 90 %) neljän päivän kuluttua annostelusta. Nintedanibin terminaalinen puoliintumisaika oli 10–15 tuntia (gCV-% noin 50 %).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Nintedanibin farmakokinetiikan voidaan katsoa olevan lineaarinen ajan suhteen (eli kerta-annoksen tiedot voidaan ekstrapoloida toistuvia annoksia koskeviksi). Kumulaatio toistuvien antokertojen yhteydessä oli 1,04-kertainen (C_{max}) ja 1,38-kertainen (AUC_T). Nintedanibin jäännöspitoisuudet pysyivät vakaina yli vuoden ajan.

Kuljetus

Nintedanibi on P-gp:n substraatti. Tiedot nintedanibin mahdollisista yhteisvaikutuksista tämän kuljettajaproteiinin kanssa, ks. kohta 4.5. On osoitettu, että nintedanibi ei ole OATP-1B1:n, OATP-1B3:n, OATP-2B1:n, OCT-2:n tai MRP-2:n substraatti tai estäjä *in vitro*. Nintedanibi ei myöskään ole BCRP:n substraatti. Lääkkeellä oli vain heikko OCT-1:tä, BCRP:tä ja P-gp:tä estävä vaikutus *in vitro*, ja tällä katsotaan olevan vain vähäistä kliinistä merkitystä. Sama koskee nintedanibin toimintaa OCT-1:n substraattina.

Populaatiofarmakokineettinen analyysi erityisryhmissä

Nintedanibin farmakokineettiset ominaisuudet olivat samankaltaisia terveillä vapaaehtoisilla, idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla, muita kroonisia, fenotyypiltään eteneviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia sairastavilla potilailla, systeemiseen skleroosiin liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta sairastavilla potilailla ja syöpäpotilailla. Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla ja ei-pienisoluisista keuhkosyöpä sairastavilla potilailla (n=1 191) toteutetun populaatiofarmakokineettisen analyysin ja deskriptiivisten tutkimusten tulosten perusteella sukupuoli

(kehonpainon mukaan korjattuna), lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuman mukaan arvioituna), alkoholin kulutus tai P-gp-genotyyppi eivät vaikuttaneet nintedanibialtistukseen. Populaatiofarmakokineettiset analyysit antoivat viitteitä iän, kehonpainon ja etnisen taustan kohtalaisista vaikutuksista nintedanibialtistukseen (ks. alla). Altistuksen suuren potilaskohtaisen vaihtelun perusteella kohtalaisia vaikutuksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä (ks. kohta 4.4).

Ikä

Nintedanibialtistus kasvoi lineaarisesti suhteessa ikään. $AUC_{\tau,ss}$ pieneni 45-vuotiaalla potilaalla 16 % ja kasvoi 76-vuotiaalla potilaalla 13 % verrattuna mediaani-ikäiseen, 62-vuotiaaseen potilaaseen. Ikähaarukka oli analyysissä 29–85 vuotta; noin 5 % populaatiosta oli yli 75-vuotiaita. Populaatiofarmakokineettisen mallin perusteella 75-vuotiailla ja tätä vanhemmilla potilailla havaittiin noin 20–25 % korkeampi nintedanibialtistus kuin alle 65-vuotiailla potilailla.

Pediatriset potilaat

InPedILD-tutkimuksesta (1199.337) saatujen farmakokineettisten tietojen analyysin perusteella nintedanibin ottaminen suun kautta painoon perustuvan annosalgoritmin mukaan johti altistukseen, joka oli aikuispotilailla todettujen raja-arvojen sisällä. Todetut altistuksen geometriset $AUC_{\tau,ss}$ -keskiarvot (geometrinen vaihtelukerroin) olivat 175 ng/ml·h (85,1 %) 10:llä 6–11-vuotiaalla potilaalla ja 167 ng/ml·h (83,6 %) 23:lla 12–17-vuotiaalla potilaalla.

Kehonpaino

Kehonpainon ja nintedanibialtistuksen välillä havaittiin käänteinen korrelaatio. $AUC_{\tau,ss}$ kasvoi 50 kg:n painoisella potilaalla 25 % (5. persentiili) ja pieneni 100 kg:n painoisella potilaalla 19 % (95. persentiili) verrattuna mediaania edustavaan, 71,5 kg:n painoiseen potilaaseen.

Etninen tausta

Nintedanibin keskialtistus väestössä oli 33–50 % korkeampi kiinalaisilla, taiwanilaisilla ja intialaisilla potilailla, 16 % korkeampi japanilaisilla potilailla ja 16–22 % matalampi korealaisilla potilailla suhteessa valkoihoisiin (kehonpainon mukaan korjattuna). Mustaihoisten potilaiden osalta tutkimustietoa oli hyvin rajoitetusti, mutta tulokset olivat samaa luokkaa kuin valkoihoisilla.

Maksan vajaatoiminta

Erityisessä vaiheen 1 kerta-annostutkimuksessa nintedanibialtistus oli lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä C_{max} - ja AUC-arvon perusteella 2,2-kertainen terveisiin henkilöihin verrattuna (Child Pugh A; 90 % lv C_{max} -arvolle 1,3–3,7 ja AUC-arvolle 1,2–3,8). Keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla vapaaehtoisilla tutkimushenkilöillä (Child Pugh B) altistus oli C_{max} -arvon perusteella 7,6-kertainen (90 % lv 4,4–13,2) ja AUC-arvon perusteella 8,7-kertainen (90 % lv 5,7–13,1) terveisiin vapaaehtoisin nähden. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Child Pugh C) ei ole tutkittu.

Samanaikainen pifafenidonihoito

Nintedanibin ja pifafenidonin samanaikaista käyttöä tutkittiin asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla. Ryhmän 1 potilaat saivat 150 mg:n kerta-annoksen nintedanibia ennen pifafenidoniannoksen titraamista vakaassa tilassa tasolle 801 mg kolme kertaa vuorokaudessa ja myös sen jälkeen (hoitoa saaneiden potilaiden $n = 20$). Ryhmän 2 potilaat saivat vakaassa tilassa 801 mg pifafenidonia kolme kertaa vuorokaudessa, ja heille tehtiin farmakokineettinen profilointi ennen vähintään 7 vuorokautta kestänyttä samanaikaista hoitoa nintedanibilla annoksena 150 mg kahdesti vuorokaudessa sekä myös sen jälkeen (hoitoa saaneiden potilaiden $n = 17$). Ryhmässä 1 mukautettujen geometristen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) olivat nintedanibin C_{max} -arvolle 93 % (57–151 %) ja AUC_{0-tz} -arvolle 96 % (70–131 %) (yksilöiden välisen vertailun $n = 12$). Ryhmässä 2 mukautettujen geometristen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) olivat pifafenidonin $C_{max,ss}$ -arvolle 97 % (86–110 %) ja $AUC_{\tau,ss}$ -arvolle 95 % (86–106 %) (yksilöiden välisen vertailun $n = 12$).

Näistä tuloksista ei saatu näyttöä siitä, että nintedanibin ja pifafenidonin välillä olisi mitään oleellisia farmakokineettisiä lääkeyhteisvaikutuksia, kun näitä lääkkeitä käytetään samanaikaisesti (ks. kohta 4.4).

Samanaikainen bosentaanihoito

Ofev-valmisteeseen ja bosentaanin samanaikaista käyttöä tutkittiin asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa terveillä vapaaehtoisilla. Tutkimushenkilöt saivat 150 mg:n Ofev-kerta-annoksen ennen bosentaanin 125 mg toistuvan annoksen saamista ja sen jälkeen. Bosentaani annettiin kahdesti vuorokaudessa vakaassa tilassa. Mukautettujen geometristen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) olivat nintedanibin C_{\max} -arvolle 103 % (86–124 %) ja AUC_{0-tz} -arvolle 99 % (91–107 %) ($n = 13$), mikä osoittaa, että nintedanibin ja bosentaanin samanaikainen käyttö ei vaikuttanut nintedanibin farmakokinetiikkaan.

Samanaikainen suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden käyttö

Asiaa nimenomaisesti koskeneessa farmakokineettisessä tutkimuksessa systeemiseen skleroosiin liittyvää interstitiaalista keuhkosairautta (SSc-ILD) sairastaville naispotilaille annettiin yhtenä kerta-annoksena 30 mikrog etinyyliestradiolia ja 150 mikrog levonorgestreeliä ennen kahdesti vuorokaudessa annettavaa 150 mg:n nintedanibiannosta ja sen jälkeen vähintään 10 vuorokauden ajan. Mukautettujen geometristen keskiarvojen suhteet (90 %:n luottamusväli) olivat etinyyliestradiolille 117 % (108–127 %; C_{\max}) ja 101 % (93–111 %; AUC_{0-tz}) sekä levonorgestreelille 101 % (90–113 %; C_{\max}) ja 96 % (91–102 %; AUC_{0-tz}) ($n = 15$), mikä osoittaa, että nintedanibin samanaikainen käyttö ei vaikuta oleellisesti etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin pitoisuuksiin plasmassa.

Altistus-vastesuhde

Altistus-vasteanalyysit potilailla, jotka sairastivat idiopaattista keuhkofibroosia tai muita kroonisia, fenotyypiltään eteneviä fibrotisoivia interstitiaalisia keuhkosairauksia, viittasivat heikkoon suhteeseen plasman nintedanibialtistuksen ja ALAT- ja/tai ASAT-arvojen kohoamisen välillä. Todellinen annettu annos saattaa ennustaa minkä tahansa asteisen ripulin kehittymisriskiä paremmin, vaikka plasman lääkeainealtistusta riskiä määrittävänä tekijänä ei voitukaan sulkea pois (ks. kohta 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yleinen toksikologia

Kerta-annosten toksisuustutkimuksissa rotilla ja hiirillä nintedanibin havaittiin aiheuttavan vähäistä akuuttia toksisuutta. Toistuvien annosten toksikologiaa koskevissa tutkimuksissa nuorilla rotilla havaittiin jatkuvasti ja nopeasti kasvavien etuhampaiden (mutta ei väli- eikä poskihampaiden) kiilteen ja hammasluun pysyviä muutoksia. Lisäksi todettiin epifyysilevyjen paksuuntumista luiden kasvuvaiheissa, ja nämä muutokset korjaantuivat hoidon lopettamisen jälkeen. Nämä muutokset tunnetaan muiden VEGFR-2:n estäjien perusteella, ja niiden voidaan katsoa olevan luokkavaikutuksia.

Muilla kuin jyrsijöillä tehdyissä toksisuustutkimuksissa havaittiin ripulia ja oksentelua yhdessä vähentyneen ruoankulutuksen ja kehonpainon laskun kanssa.

Maksaentsyymiarvojen kohoamisen merkkejä ei havaittu rotilla, koirilla eikä makakiapinoilla. Lievää maksaentsyymiarvojen kohoamista, joka ei johtunut vakavista haittavaikutuksista kuten ripulista, havaittiin ainoastaan reesusapinoilla.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla havaittiin alkio- ja sikiökuolemia ja teratogeenisuutta, kun altistus oli pienempi kuin ihmisen altistus suurimmalla suositusannoksella (150 mg x 2). Aksiaalisen luuston ja suurten valtimoiden kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia havaittiin myös subterapeutisilla altistustasoilla.

Kaneilla havaittiin alkio- ja sikiökuolemia ja teratogeenisuutta, kun altistus oli noin kolme kertaa suurempi kuin ihmisen suurimmalla suositusannoksella aiheutuva altistus. Alkio- ja sikiöaikaisessa aksiaalisen luuston ja sydämen kehityksessä havaittiin epäselviä vaikutuksia jo silloin, kun altistus oli pienempi kuin ihmisen suurimmalla suositusannoksella (150 mg x 2) aiheutuva altistus.

Pre- ja postnataalista kehitystä koskeneessa tutkimuksessa rotilla havaittiin pre- ja postnataaliseen kehitykseen kohdistuvia vaikutuksia, kun altistus oli pienempi kuin ihmisen suurimmalla suositusannoksella aiheutuva altistus.

Rotilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa arvioitiin urosten hedelmällisyyttä ja alkiokehitystä varhaisvaiheesta implantaatioon, ei havaittu urosten sukuelimiin eikä urosten hedelmällisyyteen kohdistuvia vaikutuksia.

Rotilla pieniä määriä radioaktiiviseksi leimattua nintedanibia ja/tai sen metaboliitteja erittyi maitoon ($\leq 0,5$ % annetusta annoksesta).

Kaksivuotisessa hiirillä ja rotilla tehdyssä karsinogeenisuustutkimuksessa ei havaittu merkkejä nintedanibin karsinogeenisuudesta.

Genotoksisuustutkimuksissa nintedanibin ei havaittu aiheuttavan mutageenisuutta.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

keskipitkäketjuiset triglyseridit
kovarasva
lesitiini (soija) (E322)

Kapselin kuori

liivate
glyseroli (85 %)
titaanidioksidi (E171)
punainen rautaoksidi (E172)
keltainen rautaoksidi (E172)

Painomuste

shellakkakiille
musta rautaoksidi (E172)
propyleeniglykoli (E1520)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Ofev 100 mg pehmeät kapselit

Ofev 100 mg pehmeistä kapseleista on saatavana seuraavat pakkauskoot:

- 30 x 1 pehmeä kapseli yksittäispakattuina perforoiduissa alumiini/alumiini-läpipainopakkauksissa
- 60 x 1 pehmeä kapseli yksittäispakattuina perforoiduissa alumiini/alumiini-läpipainopakkauksissa

Ofev 150 mg pehmeät kapselit

Ofev 150 mg pehmeistä kapseleista on saatavana seuraavat pakkauskoost:

- 30 x 1 pehmeä kapseli yksittäispakattuina perforoiduissa alumiini/alumiini-läpipainopakkauksissa
- 60 x 1 pehmeä kapseli yksittäispakattuina perforoiduissa alumiini/alumiini-läpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskoostoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Jos kädet joutuvat kosketuksiin kapselin sisällön kanssa, ne on pestävä välittömästi runsaalla vedellä (ks. kohta 4.2).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Ofev 100 mg pehmeät kapselit

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg pehmeät kapselit

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. tammikuuta 2015

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 23. syyskuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSILLE, 100 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ofev 100 mg pehmeät kapselit
nintedanibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 100 mg nintedanibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 x 1 pehmeää kapselia
60 x 1 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ofev 100 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS LÄPIPAINOPAKKAUKSILLE, 150 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ofev 150 mg pehmeät kapselit
nintedanibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 150 mg nintedanibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää soijalesitiiniä. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 x 1 pehmeää kapselia
60 x 1 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25 °C.
Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Ofev 150 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS 100 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ofev 100 mg kapselit
nintedanibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Älä avaa ennen käyttöä.

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS 150 mg

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ofev 150 mg kapselit
nintedanibi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Boehringer Ingelheim (logo)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

Älä avaa ennen käyttöä.

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ofev 100 mg pehmeät kapselit nintedanibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ofev on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ofev-valmistetta
3. Miten Ofev-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ofev-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ofev on ja mihin sitä käytetään

Ofev sisältää nintedanibi-nimistä vaikuttavaa ainetta. Se kuuluu tyrosiinikinaasin estäjiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään, ja sitä käytetään idiopaattisen keuhkofibroosin, muiden kroonisten, fenotyypiltään etenevien fibrotisoivien interstitiaalisten keuhkosairauksien ja systeemiseen skleroosiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden (SSc-ILD) hoitoon aikuisille.

Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF)

Idiopaattinen keuhkofibroosi on sairaus, jossa keuhkokudos paksuntuu, jäykistyy ja arpeutuu ajan myötä. Arpeutuminen heikentää tällöin keuhkojen kykyä siirtää happea verenkiertoon, ja syvään hengittäminen vaikeutuu. Ofev auttaa vähentämään keuhkojen lisäarpeutumista ja -jäykistymistä.

Muut krooniset, fenotyypiltään etenevät fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD)

Idiopaattisen keuhkofibroosin lisäksi on muitakin tiloja, joissa keuhkokudos paksuntuu, jäykistyy ja arpeutuu ajan myötä (keuhkofibroosi) ja tila pahenee vähitellen (etenevä fenotyyppi). Tällaisia tiloja ovat esimerkiksi allerginen alveoliitti, autoimmunit interstitiaaliset keuhkosairaudet (esim. nivelreumaan liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus), idiopaattinen epäspesifinen interstitiaalinen keuhkokuume, luokittelematon idiopaattinen interstitiaalinen keuhkokuume sekä muut interstitiaaliset keuhkosairaudet. Ofev auttaa vähentämään keuhkojen lisäarpeutumista ja -jäykistymistä.

Systeemiseen skleroosiin liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus (SSc-ILD)

Systeeminen skleroosi (SSc) eli skleroderma on harvinainen krooninen autoimmuunisairaus, joka vaikuttaa sidekudokseen monissa kehon osissa. Systeeminen skleroosi aiheuttaa ihon ja sisäelinten, kuten keuhkojen, fibroosia (eli arpeutumista ja jäykistymistä). Keuhkoissa olevaa fibroosia kutsutaan interstitiaalseksi keuhkosairaudeksi (ILD), joten tätä sairautta kutsutaan systeemiseen skleroosiin liittyväksi interstitiaalseksi keuhkosairaudeksi (SSc-ILD). Keuhkoissa oleva fibroosi heikentää keuhkojen kykyä siirtää happea verenkiertoon ja alentaa hengityskapasiteettia. Ofev auttaa vähentämään keuhkojen lisäarpeutumista ja -jäykistymistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ofev-valmistetta

Älä ota Ofev-valmistetta

- jos olet raskaana,
- jos olet allerginen nintedanibille, maapähkinälle tai soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Ofev-valmistetta,

- jos sinulla on tai on ollut maksaongelmia,
- jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia tai jos virtsasi proteiinipitoisuuden todetaan suurentuneen,
- jos sinulla on tai on ollut verenvuoto-ongelmia,
- jos käytät verenhennuslääkettä (kuten varfariinia, fenprokumonia tai hepariinia) veren hyytymisen estoon,
- jos käytät pifrenidonia, sillä se voi suurentaa ripulin, pahoinvoinnin, oksentelun ja maksaongelmien riskiä,
- jos sinulla on tai on ollut sydänoireita (esimerkiksi sydänkohtaus),
- jos olet äskettäin ollut leikkauksessa. Nintedanibi saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen. Siksi Ofev-hoito tavallisesti keskeytetään joksikin aikaa, jos sinulle tehdään leikkaus. Lääkärisi päättää, milloin läikehoitoa voidaan jälleen jatkaa.
- jos sinulla on korkea verenpaine,
- jos sinulla on epätavallisen korkea verenpaine keuhkojen verisuonissa (keuhkoverenpainetauti),
- jos sinulla on tai on ollut aneurysma (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeämä.

Tämän tiedon perusteella lääkäri saattaa teettää joitakin verikokeita, joilla voidaan esimerkiksi tarkistaa maksan toiminta. Lääkäri keskustele näiden kokeiden tuloksista kanssasi ja päättää, voitko käyttää Ofev-valmistetta.

Kerro lääkärille heti, jos tätä lääkettä käyttäessäsi

- saat ripulioireita. Ripulin hoitaminen aikaisessa vaiheessa on tärkeää (ks. kohta 4);
- jos oksennat tai sinulla on pahoinvointia;
- jos sinulla esiintyy selittämättömiä oireita, kuten ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta (ikterus), virtsan värjäytymistä tummaksi tai ruskeaksi (teen väriksi), kipua ylävatsan oikealla puolella, lisääntynyttä verenvuoto- tai mustelmataipumusta tai väsymystä. Ne voivat olla vakavien maksaongelmien oireita;
- jos sinulla on kovaa kipua vatsassa, kuumetta, vilunväireitä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsa tuntuu kovalta tai turvonneelta, sillä nämä voivat olla oireita suolen seinämään syntyneestä reiästä (maha-suolikanavan perforaatio). Kerro lääkärille myös, jos olet joskus sairastanut mahahaavaa tai suolen umpipussitautia tai jos käytät tällä hetkellä tulehduskipulääkkeitä (lääkkeitä, joita käytetään kivun ja turvotuksen hoitoon) tai steroideja (käytetään tulehdusten ja allergioiden hoitoon), sillä ne voivat suurentaa tätä riskiä;
- jos sinulla on kovaa kipua vatsassa tai kovia vatsakrampeja ja samanaikaisesti punaista verta ulosteessa tai ripulia, sillä nämä voivat olla oireita riittämättömän verenkierron aiheuttamasta suolitulehduksesta;
- jos sinulla on kipua, turvotusta, punoitusta tai kuumotusta raajassa, sillä nämä voivat olla oireita veritulpasta laskimossa (verisuonessa);
- jos sinulla on puristusta rinnassa tai kipua, tyypillisesti vartalon vasemmalla puolella, kipua niskassa, leuassa, olkapäässä tai käsivarressa, nopeaa sydämen lyöntiä, hengenahdistusta, pahoinvointia tai oksentelua, sillä nämä voivat olla sydänkohtauksen oireita;
- jos sinulla on mitä tahansa merkittävää verenvuotoa;
- jos sinulla esiintyy mustelmia, verenvuotoa, kuumetta, väsymystä ja sekavuutta. Tämä voi olla tromboottiseksi mikroangiopatiaksi (TMA) kutsutun verisuonivaurion merkki.

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten ei pidä käyttää Ofev-valmistetta.

Muut lääkevalmisteet ja Ofev

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien rohdosvalmisteet ja ilman reseptiä saatavat lääkkeet.

Ofev-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Seuraavat lääkkeet ovat esimerkkejä lääkkeistä, jotka saattavat nostaa nintedanibin pitoisuutta veressä ja samalla lisätä haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4):

- lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon (ketokonatsoli)
- lääke, jota käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon (erytromysiini)
- lääke, joka vaikuttaa immuunipuolustusjärjestelmääsi (siklosporiini)

Seuraavat lääkkeet ovat esimerkkejä lääkkeistä, jotka saattavat laskea nintedanibin pitoisuutta veressä ja siksi heikentää Ofev-valmisteen tehoa:

- antibiootti, jota käytetään tuberkuloosin hoitoon (rifampisiini)
- lääkkeet, joita käytetään kouristusten hoitoon (karbamatsepiini, fenytoiini)
- rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon (mäkikuisma)

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, sillä se saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi ja aiheuttaa lapselle synnyntä vammaa.

Ennen Ofev-hoidon aloittamista sinun on tehtävä raskaustesti, jolla varmistetaan, ettet ole raskaana. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Ehkäisy

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyyn jotakin erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää Ofev-hoitoa aloitettaessa, Ofev-hoidon aikana ja vähintään kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.
- Keskustele sinulle sopivimmista ehkäisymenetelmistä lääkärin kanssa.
- Oksentelu ja/tai ripuli tai muut ruoansulatuskanavan sairaudet saattavat vaikuttaa suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kuten ehkäisytablettien imeytymiseen ja heikentää niiden tehoa. Jos sinulla esiintyy näitä sairaustiloja, keskustele lääkärin kanssa jonkin sopivamman ehkäisymenetelmän käytöstä.
- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle heti, jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana Ofev-hoidon aikana.

Imetys

Älä imetä Ofev-hoidon aikana, sillä imettävään lapseen voi kohdistua riski.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ofev-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Sinun ei pidä ajaa tai käyttää koneita, jos tunnet itsesi sairaaksi.

Ofev sisältää soijalesitiiniä

Älä ota tätä lääkettä, jos olet allerginen soijalle tai maapähkinälle (ks. kohta 2).

3. Miten Ofev-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Ota kapselit kaksi kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein aina suunnilleen samaan aikaan joka päivä, esimerkiksi yksi kapseli aamulla ja yksi kapseli illalla. Näin nintedanibin pitoisuus verenkierrossa säilyy tasaisena. Niele kapselit kokonaisina veden kanssa. Älä pureskele kapsелеita. On suositeltavaa, että otat kapselit aterian yhteydessä eli ruokailun aikana tai juuri ennen ruokailua tai heti sen jälkeen. Älä avaa tai murskaa kapselia (ks. kohta 5).

Aikuiset

Suosittelun annos on yksi 100 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 200 mg päivässä). Älä ylitä suositeltua annosta, joka on kaksi 100 mg:n Ofev-kapselia vuorokaudessa.

Ellet siedä suositeltua annosta, joka on kaksi 100 mg:n Ofev-kapselia vuorokaudessa (ks. mahdolliset haittavaikutukset, kohta 4), lääkärisi saattaa neuvoa sinua lopettamaan lääkkeen käytön. Älä pienennä annosta tai lopeta lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Jos otat enemmän Ofev-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohdat ottaa Ofev-valmistetta

Älä ota kahta kapselia yhtä aikaa, jos olet unohtanut ottaa aikaisemman annoksesi. Ota seuraava Ofev-annos tavanomaisen aikataulun mukaisesti kuten lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.

Jos lopetat Ofev-valmisteen oton

Älä lopeta Ofev-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. On tärkeää ottaa lääkettä joka päivä niin pitkään kuin lääkäri sitä sinulle määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ole erityisen varovainen, jos sinulla ilmenee seuraavia haittavaikutuksia Ofev-hoidon aikana:

Ripuli (*hyvin yleinen, saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä*):

Ripuli voi aiheuttaa nestehukkaa: tärkeiden suolojen (elektrolyyttien, kuten natriumin tai kaliumin) puutosta elimistössä. Juo paljon nestettä ripulin ensioireiden ilmetessä ja ota heti yhteys lääkäriin. Aloita asianmukainen ripulilääkitys, esim. loperamidi, niin pian kuin mahdollista.

Seuraavia muita haittavaikutuksia on havaittu tätä lääkettä käytettäessä.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille.

Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF)

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Pahoinvointi
- Vatsakipu
- Normaalista poikkeavat maksakokeiden tulokset

Yleiset hättavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Oksentelu
- Ruokahaluttomuus
- Laihtuminen
- Verenvuoto
- Ihottuma
- Päänsärky

Melko harvinaiset hättavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Haimatulehdus
- Paksusuolitulehdus
- Vakavat maksaongelmat
- Verihiutaleniukkuus (trombosytopenia)
- Kohonnut verenpaine (hypertensio)
- Keltaisuus eli ihon ja silmän valkuaisten värin muuttuminen kellertäväksi korkeiden bilirubiinitasojen takia
- Kutina
- Sydänkohtaus
- Hiustenlähtö (alopesia)
- Virtsan suurentunut proteiinipitoisuus (proteinuria)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Munuaisten vajaatoiminta
- Verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeäminen (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)

Muut krooniset, fenotyyppiltään etenevät fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD)

Hyvin yleiset hättavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Ruokahaluttomuus
- Vatsakipu
- Normaalista poikkeavat maksakokeiden tulokset

Yleiset hättavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Laihtuminen
- Kohonnut verenpaine (hypertensio)
- Verenvuoto
- Vakavat maksaongelmat
- Ihottuma
- Päänsärky

Melko harvinaiset hättavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Haimatulehdus
- Paksusuolitulehdus
- Verihiutaleniukkuus (trombosytopenia)
- Keltaisuus eli ihon ja silmän valkuaisten värin muuttuminen kellertäväksi korkeiden bilirubiinitasojen takia
- Kutina
- Sydänkohtaus
- Hiustenlähtö (alopesia)
- Virtsan suurentunut proteiinipitoisuus (proteinuria)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Munuaisten vajaatoiminta
- Verisuonen seinämän laajentuma ja heikentymä tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)

Systeemiseen skleroosiin liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus (SSc-ILD)

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Vatsakipu
- Normaalista poikkeavat maksakokeiden tulokset

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Verenvuoto
- Kohonnut verenpaine (hypertensio)
- Ruokahaluttomuus
- Laihtuminen
- Päänsärky

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Paksusuolitulehdus
- Vakavat maksaongelmat
- Munuaisten vajaatoiminta
- Verihiutaleniukkuus (trombosytopenia)
- Ihottuma
- Kutina

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Sydänkohtaus
- Haimatulehdus
- Keltaisuus, eli ihon ja silmän valkuaisten värin muuttuminen kellertäväksi korkeiden bilirubiinitasojen takia
- Verisuonen seinämän laajentuma ja heikentymä tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)
- Hiustenlähtö (alopesia)
- Virtsan suurentunut proteiinipitoisuus (proteïnuria)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ofev-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä Ofev-valmiste alle 25 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että läpipainopakkaus, jossa kapselit ovat, on avattu tai kapseli on rikkoutunut.

Jos joudut kosketuksiin kapselin sisällön kanssa, pese kädet välittömästi runsaalla vedellä (ks. kohta 3).

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ofev sisältää

- Vaikuttava aine on nintedanibi. Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 100 mg nintedanibia.
- Muut aineet ovat:
Kapselin sisältö: Keskipitkäketjuiset triglyseridit, kova rasva, soijalesitiini (E322) (ks. kohta 2)
Kapselin kuori: Liivate, glyseroli (85 %), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172)
Painomuste: Shellakkakiille, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Ofev 100 mg kapselit ovat persikanvärisiä, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia pehmeitä liivatekapseleita, joiden toiselle puolelle on painettu mustalla Boehringer Ingelheimin logo ja numero ”100”.

Ofev 100 mg kapseleita on saatavana kahdessa pakkauskoossa:

- 30 x 1 pehmeää kapselia yksittäispakattuina perforoiduissa alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa
- 60 x 1 pehmeää kapselia yksittäispakattuina perforoiduissa alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
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

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

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 București
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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Ofev 150 mg pehmeät kapselit nintedanibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Ofev on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ofev-valmistetta
3. Miten Ofev-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Ofev-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Ofev on ja mihin sitä käytetään

Ofev sisältää nintedanibi-nimistä vaikuttavaa ainetta. Se kuuluu tyrosiinikinaasin estäjiksi kutsuttujen lääkeaineiden ryhmään, ja sitä käytetään idiopaattisen keuhkofibroosin, muiden kroonisten, fenotyypiltään etenevien fibrotisoivien interstitiaalisten keuhkosairauksien ja systeemiseen skleroosiin liittyvän interstitiaalisen keuhkosairauden hoitoon aikuisille.

Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF)

Idiopaattinen keuhkofibroosi on sairaus, jossa keuhkokudos paksuntuu, jäykistyy ja arpeutuu ajan myötä. Arpeutuminen heikentää tällöin keuhkojen kykyä siirtää happea verenkiertoon, ja syvään hengittäminen vaikeutuu. Ofev auttaa vähentämään keuhkojen lisäarpeutumista ja -jäykistymistä.

Muut krooniset, fenotyypiltään etenevät fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD)

Idiopaattisen keuhkofibroosin lisäksi on muitakin tiloja, joissa keuhkokudos paksuntuu, jäykistyy ja arpeutuu ajan myötä (keuhkofibroosi) ja tila pahenee vähitellen (etenevä fenotyyppi). Tällaisia tiloja ovat esimerkiksi allerginen alveoliitti, autoimmunit interstitiaaliset keuhkosairaudet (esim. nivelreumaan liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus), idiopaattinen epäspesifinen interstitiaalinen keuhkokuume, luokittelematon idiopaattinen interstitiaalinen keuhkokuume sekä muut interstitiaaliset keuhkosairaudet. Ofev auttaa vähentämään keuhkojen lisäarpeutumista ja -jäykistymistä.

Systeemiseen skleroosiin liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus (SSc-ILD)

Systeeminen skleroosi (SSc) eli skleroderma on harvinainen krooninen autoimmuunisairaus, joka vaikuttaa sidekudokseen monissa kehon osissa. Systeeminen skleroosi aiheuttaa ihon ja sisäelinten, kuten keuhkojen, fibroosia (eli arpeutumista ja jäykistymistä). Keuhkoissa olevaa fibroosia kutsutaan interstitiaaliseksi keuhkosairaudeksi (ILD), joten tätä sairautta kutsutaan systeemiseen skleroosiin liittyväksi interstitiaaliseksi keuhkosairaudeksi (SSc-ILD). Keuhkoissa oleva fibroosi heikentää keuhkojen kykyä siirtää happea verenkiertoon ja alentaa hengityskapasiteettia. Ofev auttaa vähentämään keuhkojen lisäarpeutumista ja -jäykistymistä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Ofev-valmistetta

Älä ota Ofev-valmistetta

- jos olet raskaana,
- jos olet allerginen nintedanibille, maapähkinälle tai soijalle tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Ofev-valmistetta,

- jos sinulla on tai on ollut maksaongelmia,
- jos sinulla on tai on ollut munuaisongelmia tai jos virtsasi proteiinipitoisuuden todetaan suurentuneen,
- jos sinulla on tai on ollut verenvuoto-ongelmia,
- jos käytät verenhennuslääkettä (kuten varfariinia, fenprokumonia tai hepariinia) veren hyytymisen estoon,
- jos käytät pifrenidonia, sillä se voi suurentaa ripulin, pahoinvoinnin, oksentelun ja maksaongelmien riskiä,
- jos sinulla on tai on ollut sydänoireita (esimerkiksi sydänkohtaus),
- jos olet äskettäin ollut leikkauksessa. Nintedanibi saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen. Siksi Ofev-hoito tavallisesti keskeytetään joksikin aikaa, jos sinulle tehdään leikkaus. Lääkärisi päättää, milloin lääkahoitoa voidaan jälleen jatkaa.
- jos sinulla on korkea verenpaine,
- jos sinulla on epätavallisen korkea verenpaine keuhkojen verisuonissa (keuhkoverenpainetauti),
- jos sinulla on tai on ollut aneurysma (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) tai verisuonen seinämän repeämä.

Tämän tiedon perusteella lääkäri saattaa teettää joitakin verikokeita, joilla voidaan esimerkiksi tarkistaa maksan toiminta. Lääkäri keskustele näiden kokeiden tuloksista kanssasi ja päättää, voitko käyttää Ofev-valmistetta.

Kerro lääkärille heti, jos tätä lääkettä käyttäessäsi

- saat ripulioireita. Ripulin hoitaminen aikaisessa vaiheessa on tärkeää (ks. kohta 4);
- jos oksennat tai sinulla on pahoinvointia;
- jos sinulla esiintyy selittämättömiä oireita, kuten ihon tai silmänvalkuaisten keltaisuutta (ikterus), virtsan värjäytymistä tummaksi tai ruskeaksi (teen väriseksi), kipua ylävatsan oikealla puolella, lisääntynyttä verenvuoto- tai mustelmataipumusta tai väsymystä. Ne voivat olla vakavien maksaongelmien oireita;
- jos sinulla on kovaa kipua vatsassa, kuumetta, vilunväireitä, pahoinvointia, oksentelua tai vatsa tuntuu kovalta tai turvonneelta, sillä nämä voivat olla oireita suolen seinämään syntyneestä reiästä (maha-suolikanavan perforaatio). Kerro lääkärille myös, jos olet joskus sairastanut mahahaavaa tai suolen umpipussitautia tai jos käytät tällä hetkellä tulehduskipulääkkeitä (lääkkeitä, joita käytetään kivun ja turvotuksen hoitoon) tai steroideja (käytetään tulehdusten ja allergioiden hoitoon), sillä ne voivat suurentaa riskiä;
- jos sinulla on kovaa kipua vatsassa tai kovia vatsakrampeja ja samanaikaisesti punaista verta ulosteessa tai ripulia, sillä nämä voivat olla oireita riittämättömän verenkierron aiheuttamasta suolitulehduksesta;
- jos sinulla on kipua, turvotusta, punoitusta tai kuumotusta raajassa, sillä nämä voivat olla oireita veritulpasta laskimossa (verisuonessa);
- jos sinulla on puristusta rinnassa tai kipua, tyypillisesti vartalon vasemmalla puolella, kipua niskassa, leuassa, olkapäässä tai käsivarressa, nopeaa sydämen lyöntiä, hengenahdistusta, pahoinvointia tai oksentelua, sillä nämä voivat olla sydänkohtauksen oireita;
- jos sinulla on mitä tahansa merkittävää verenvuotoa;
- jos sinulla esiintyy mustelmia, verenvuotoa, kuumetta, väsymystä ja sekavuutta. Tämä voi olla tromboottiseksi mikroangiopatiaksi (TMA) kutsutun verisuonivaurion merkki.

Lapset ja nuoret

Alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten ei pidä käyttää Ofev-valmistetta.

Muut lääkevalmisteet ja Ofev

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä, mukaan lukien rohdosvalmisteet ja ilman reseptiä saatavat lääkkeet.

Ofev-valmisteella voi olla yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Seuraavat lääkkeet ovat esimerkkejä lääkkeistä, jotka saattavat nostaa nintedanibin pitoisuutta veressä ja samalla lisätä haittavaikutusten riskiä (ks. kohta 4):

- lääke, jota käytetään sieni-infektioiden hoitoon (ketokonatsoli)
- lääke, jota käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon (erytromysiini)
- lääke, joka vaikuttaa immuunipuolustusjärjestelmääsi (siklosporiini)

Seuraavat lääkkeet ovat esimerkkejä lääkkeistä, jotka saattavat laskea nintedanibin pitoisuutta veressä ja siksi heikentää Ofev-valmisteen tehoa:

- antibiootti, jota käytetään tuberkuloosin hoitoon (rifampisiini)
- lääkkeet, joita käytetään kouristusten hoitoon (karbamatsepiini, fenytoiini)
- rohdosvalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon (mäkikuisma)

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, sillä se saattaa vahingoittaa syntymätöntä lastasi ja aiheuttaa lapselle synnyntäisen vamman.

Ennen Ofev-hoidon aloittamista sinun on tehtävä raskaustesti, jolla varmistetaan, ettet ole raskaana. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.

Ehkäisy

- Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä raskauden ehkäisyyn jotakin erittäin tehokasta ehkäisymenetelmää Ofev-hoitoa aloitettaessa, Ofev-hoidon aikana ja vähintään kolme kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.
- Keskustele sinulle sopivimmista ehkäisymenetelmistä lääkärisi kanssa.
- Oksentelu ja/tai ripuli tai muut ruoansulatuskanavan sairaudet saattavat vaikuttaa suun kautta otettavien hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden kuten ehkäisytablettien imeytymiseen ja heikentää niiden tehoa. Jos sinulla esiintyy näitä sairaustiloja, keskustele lääkärin kanssa jonkin sopivamman ehkäisymenetelmän käytöstä.
- Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle heti, jos tulet raskaaksi tai epäilet olevasi raskaana Ofev-hoidon aikana.

Imetys

Älä imetä Ofev-hoidon aikana, sillä imettävään lapseen voi kohdistua riski.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ofev-valmisteella saattaa olla vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Sinun ei pidä ajaa tai käyttää koneita, jos tunnet itsesi sairaaksi.

Ofev sisältää soijalesitiiniä

Älä ota tätä lääkettä, jos olet allerginen soijalle tai maapähkinälle (ks. kohta 2).

3. Miten Ofev-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Ota kapselit kaksi kertaa vuorokaudessa noin 12 tunnin välein aina suunnilleen samaan aikaan joka päivä, esimerkiksi yksi kapseli aamulla ja yksi kapseli illalla. Näin nintedanibin pitoisuus verenkierrossa säilyy tasaisena. Niele kapselit kokonaisina veden kanssa. Älä pureskele kapseleita. On suositeltavaa, että otat kapselit aterian yhteydessä eli ruokailun aikana tai juuri ennen ruokailua tai heti sen jälkeen. Älä avaa tai murskaa kapselia (ks. kohta 5).

Aikuiset

Suosittelun annos on yksi 150 mg:n kapseli kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 300 mg päivässä). Älä ylitä suositeltua annosta, joka on kaksi 150 mg:n Ofev-kapselia vuorokaudessa.

Ellet siedä suositeltua annosta, joka on kaksi 150 mg:n Ofev-kapselia vuorokaudessa (ks. mahdolliset haittavaikutukset, kohta 4), lääkärisi saattaa neuvoa sinua pienentämään annostasi. Älä pienennä annosta tai lopeta lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Lääkärisi saattaa pienentää suositeltua annosta 100 mg:aan kahdesti vuorokaudessa (yhteensä 200 mg päivässä). Siinä tapauksessa lääkäri määrää hoitoosi Ofev 100 mg kapseleita. Älä ylitä suositeltua annosta, joka on kaksi 100 mg:n Ofev-kapselia vuorokaudessa, jos vuorokausiannostasi on laskettu 200 mg:aan vuorokaudessa.

Jos otat enemmän Ofev-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota heti yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Jos unohdat ottaa Ofev-valmistetta

Älä ota kahta kapselia yhtä aikaa, jos olet unohtanut ottaa aikaisemman annoksesi. Ota seuraava Ofev-annos tavanomaisen aikataulun mukaisesti kuten lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut.

Jos lopetat Ofev-valmisteen oton

Älä lopeta Ofev-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. On tärkeää ottaa lääkettä joka päivä niin pitkään kuin lääkäri sitä sinulle määrää.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Ole erityisen varovainen, jos sinulla ilmenee seuraavia haittavaikutuksia Ofev-hoidon aikana:

Ripuli (*hyvin yleinen, saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä*):

Ripuli voi aiheuttaa nestehukkaa: tärkeiden suolojen (elektrolyyttien, kuten natriumin tai kaliumin) puutosta elimistössä. Juo paljon nestettä ripulin ensioireiden ilmetessä ja ota heti yhteys lääkäriin. Aloita asianmukainen ripulilääkitys, esim. loperamidi, niin pian kuin mahdollista.

Seuraavia muita haittavaikutuksia on havaittu tätä lääkettä käytettäessä.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille.

Idiopaattinen keuhkofibroosi (IPF)

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Pahoinvointi
- Vatsakipu
- Normaalista poikkeavat maksakokeiden tulokset.

Yleiset hättavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Oksentelu
- Ruokahaluttomuus
- Laihtuminen
- Verenvuoto
- Ihottuma
- Päänsärky

Melko harvinaiset hättavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Haimatulehdus
- Paksusuolitulehdus
- Vakavat maksaongelmat
- Verihiutaleniukkuus (trombosytopenia)
- Kohonnut verenpaine (hypertensio)
- Keltaisuus eli ihon ja silmän valkuaisten värin muuttuminen kellertäväksi korkeiden bilirubiinitasojen takia
- Kutina
- Sydänkohtaus
- Hiustenlähtö (alopesia)
- Virtsan suurentunut proteiinipitoisuus (proteinuria)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Munuaisten vajaatoiminta
- Verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeäminen (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)

Muut krooniset, fenotyyppiltään etenevät fibrotisoivat interstitiaaliset keuhkosairaudet (ILD)

Hyvin yleiset hättavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Ruokahaluttomuus
- Vatsakipu
- Normaalista poikkeavat maksakokeiden tulokset

Yleiset hättavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Laihtuminen
- Kohonnut verenpaine (hypertensio)
- Verenvuoto
- Vakavat maksaongelmat
- Ihottuma
- Päänsärky

Melko harvinaiset hättavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Haimatulehdus
- Paksusuolitulehdus
- Verihiutaleniukkuus (trombosytopenia)
- Keltaisuus eli ihon ja silmän valkuaisten värin muuttuminen kellertäväksi korkeiden bilirubiinitasojen takia
- Kutina
- Sydänkohtaus
- Hiustenlähtö (alopesia)
- Virtsan suurentunut proteiinipitoisuus (proteinuria)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Munuaisten vajaatoiminta
- Verisuonen seinämän laajentuma ja heikentymä tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)

Systeemiseen skleroosiin liittyvä interstitiaalinen keuhkosairaus (SSc-ILD)

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä useammalla kuin yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Pahoinvointi
- Oksentelu
- Vatsakipu
- Normaalista poikkeavat maksakokeiden tulokset

Yleiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- Verenvuoto
- Kohonnut verenpaine (hypertensio)
- Ruokahaluttomuus
- Laihtuminen
- Päänsärky

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattavat esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- Paksusuolitulehdus
- Vakavat maksaongelmat
- Munuaisten vajaatoiminta
- Verihiutaleniukkuus (trombosytopenia)
- Ihottuma
- Kutina

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- Sydänkohtaus
- Haimatulehdus
- Keltaisuus, eli ihon ja silmän valkuaisten värin muuttuminen kellertäväksi korkeiden bilirubiinitasojen takia
- Verisuonen seinämän laajentuma ja heikentymä tai verisuonen seinämän repeämä (aneurysmat ja valtimon dissekaatiot)
- Hiustenlähtö (alopesia)
- Virtsan suurentunut proteiinipitoisuus (proteïnuria)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Ofev-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä Ofev-valmiste alle 25 °C.

Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että läpipainopakkaus, jossa kapselit ovat, on avattu tai kapseli on rikkoutunut.

Jos joudut kosketuksiin kapselin sisällön kanssa, pese kädet välittömästi runsaalla vedellä (ks. kohta 3).

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ofev sisältää

- Vaikuttava aine on nintedanibi. Yksi kapseli sisältää nintedanibiesilaattia vastaten 150 mg nintedanibia.
- Muut aineet ovat:
Kapselin sisältö: Keskipitkäketjuiset triglyseridit, kova rasva, soijalesitiini (E322) (ks. kohta 2)
Kapselin kuori: Liivate, glyseroli (85 %), titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172)
Painomuste: Shellakkakiille, musta rautaoksidi (E172), propyleeniglykoli (E1520)

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoost

Ofev 150 mg kapselit ovat ruskeita, läpinäkymättömiä, pitkänomaisia pehmeitä liivatekapseleita, joiden toiselle puolelle on painettu mustalla Boehringer Ingelheimin logo ja numero ”150”.

Ofev 150 mg kapseleita on saatavana kahdessa pakkauskoossa:

- 30 x 1 pehmeää kapselia yksittäispakattuina perforoiduissa alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa
- 60 x 1 pehmeää kapselia yksittäispakattuina perforoiduissa alumiini/alumiiniläpipainopakkauksissa

Kaikkia pakkauskoikoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm

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

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 89 00

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 București

Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.