

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Ofev 100 mg meke kapsule

Ofev 150 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna kapsula sadrži 100 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

Jedna kapsula sadrži 150 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Svaka kapsula sadrži 1,2 mg sojinog lecitina.

Svaka kapsula sadrži 1,8 mg sojinog lecitina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula (kapsula).

Ofev 100 mg meke kapsule su neprozirne, duguljaste, meke želatinske kapsule boje breskve, koje na jednoj strani imaju u crnoj boji utisnut logo tvrtke Boehringer Ingelheim i oznaku „100“.

Ofev 150 mg meke kapsule su neprozirne, duguljaste, meke želatinske kapsule smeđe boje, koje na jednoj strani imaju u crnoj boji utisnut logo tvrtke Boehringer Ingelheim i oznaku „150“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ofev je indiciran za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF) u odraslih osoba.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje Ofevom moraju započeti liječnici s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju IPF-a.

Doziranje

Preporučena doza nintedaniba je 150 mg dvaput dnevno primijenjeno u razmaku od približno 12 sati. Primjena doze od 100 mg dvaput dnevno preporučuje se samo u bolesnika koji ne podnose dozu od 150 mg dvaput dnevno.

Ako se propusti doza, primjenu se mora nastaviti u sljedeće predviđeno vrijeme u preporučenoj dozi. Ako je doza propuštena, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu. Preporučena maksimalna dnevna doza od 300 mg ne smije se prekoračiti.

Prilagodbe doze

Osim simptomatskog liječenja, ako je primjenjivo, zbrinjavanje nuspojava Ofeva (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8) može uključivati smanjenje doze i privremeni prekid liječenja sve dok se specifična nuspojava ne smanji do razina koje dozvoljavaju nastavak terapije. Liječenje Ofevom može se nastaviti u punoj dozi

(150 mg dvaput dnevno) ili u smanjenoj dozi (100 mg dvaput dnevno). Ako bolesnik ne podnosi 100 mg dvaput dnevno, liječenje Ofevom mora se prekinuti.

U slučaju privremenog prekida liječenja zbog povišenih vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) ili alanin aminotransferaze (ALT) > 3x od gornje granice normale (GGN), nakon što se vrijednosti transaminaza vrate na početne vrijednosti, liječenje Ofevom može se ponovno započeti u smanjenoj dozi (100 mg dvaput dnevno), koja se postupno može povećavati do pune doze (150 mg dvaput dnevno) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Posebne skupine

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nisu primijećene ukupne razlike u sigurnosti i djelotvornosti u starijih bolesnika. Nije potrebna *a priori* prilagodba doze na temelju dobi bolesnika. Veća je vjerojatnost da će u bolesnika ≥ 75 godina biti potrebno smanjenje doze radi zbrinjavanja nuspojava (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Manje od 1% jednokratne doze nintedaniba se izlučuje putem bubrega (vidjeti dio 5.2). Prilagodba početne doze u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna. Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika nintedaniba nisu ispitani u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min.).

Oštećenje funkcije jetre

Nintedanib se pretežno izlučuje putem žuči/stolice (> 90%). Izloženost je povećana u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A, Child Pugh B; vidjeti dio 5.2). U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) preporučena doza Ofeva je 100 mg dvaput dnevno u razmaku od približno 12 sati. U bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) potrebno je razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja radi zbrinjavanja nuspojava. Sigurnost i djelotvornost nintedaniba nisu ispitani u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre klasificiranim kao Child Pugh B i C. Liječenje Ofevom ne preporučuje u bolesnika s umjerenim (Child Pugh B) i teškim (Child Pugh C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Ofeva u djece u dobi od 0 - 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Ofev se primjenjuje peroralno. Kapsule se moraju uzeti s hranom, progutati cijele s vodom i ne smiju se žvakati ili drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na nintedanib, kikiriki ili soju, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji probavnog sustava

Proljev

U ispitivanjima INPULSIS (vidjeti dio 5.1), proljev je bio najčešća nuspojava probavnog sustava prijavljena u 62,4% bolesnika liječenih Ofevom naspram 18,4% bolesnika liječenih placebom (vidjeti dio 4.8). Nuspojava je u većine bolesnika bila blagog do umjerenog intenziteta i javila se unutar prva 3 mjeseca liječenja. Proljev je bio razlog smanjenja doze u 10,7% bolesnika i prekida liječenja nintedanibom u 4,4% bolesnika u kliničkim ispitivanjima.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su ozbiljni slučajevi proljeva koji je doveo do dehidracije i poremećaja elektrolita. Bolesnike se mora liječiti pri pojavi prvih znakova odgovarajućim nadomještanjem tekućine i lijekovima protiv proljeva, npr. loperamidom, a može biti potreban i privremeni prekid terapije. Liječenje Ofevom može se nastaviti u smanjenoj dozi (100 mg dvaput

dnevno) ili u punoj dozi (150 mg dvaput dnevno). U slučaju trajnog teškog proljeva unatoč simptomatskom liječenju, mora se prekinuti terapiju Ofevom.

Mučnina i povraćanje

Mučnina i povraćanje bile su često prijavljene gastrointestinalne nuspojave (vidjeti dio 4.8). U većine bolesnika mučnina i povraćanje bili su blagog do umjerenog intenziteta. Mučnina je dovela do prekida liječenja nintedanibom u 2,0% bolesnika. Povraćanje je dovelo do prekida liječenja u 0,8% bolesnika.

Ukoliko simptomi traju unatoč odgovarajućim suportivnim mjerama (uključujući antiemetičku terapiju), potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti liječenje. Liječenje se može nastaviti smanjenom dozom (100 mg dvaput dnevno) ili punom dozom (150 mg dvaput dnevno). U slučaju trajnih teških simptoma, terapija Ofevom mora se prekinuti.

Jetrena funkcija

Sigurnost i djelotvornost Ofeva nisu ispitane u bolesnika s umjerenim (Child Pugh B) ili teškim (Child Pugh C) oštećenjem funkcije jetre. Stoga, liječenje Ofevom nije preporučeno u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.2). Na temelju povećane izloženosti može postojati povećan rizik od štetnih događaja u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A). Bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) potrebno je liječiti smanjenom dozom Ofeva (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Tijekom liječenja nintedanibom opaženi su slučajevi oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima, uključujući teško oštećenje jetre sa smrtnim ishodom. Većina jetrenih događaja javila se unutar prva tri mjeseca liječenja. Stoga se razine jetrenih transaminaza i bilirubina moraju ispitati prije početka liječenja i tijekom prvog mjeseca liječenja Ofevom. Bolesnike je zatim potrebno nadzirati u redovitim intervalima tijekom naredna dva mjeseca liječenja te potom periodično, npr. pri svakom dolasku bolesnika na pregled ili prema kliničkoj indikaciji.

Povišenja vrijednosti jetrenih enzima (ALT, AST, AP, gama-glutamilttransferaze (GGT)) i bilirubina su u većini slučajeva nakon sniženja doze ili prekida primjene bila reverzibilna. Ako su izmjerena povišenja transaminaza (AST ili ALT) > 3x od GGN, preporučuje se smanjiti dozu ili privremeno prekinuti terapiju Ofevom, a bolesnika se mora pomno nadzirati. Kada se razine transaminaza vrate na početne vrijednosti, liječenje Ofevom može se nastaviti punom dozom (150 mg dvaput dnevno) ili ponovno započeti smanjenom dozom (100 mg dvaput dnevno), koja se može postupno povećavati do pune doze (vidjeti dio 4.2). Ako su bilo koja povišenja jetrenih testova povezana s kliničkim znakovima ili simptomima oštećenja jetre, npr. žuticom, liječenje Ofevom mora se trajno prekinuti. Moraju se istražiti drugi uzorci povišenja jetrenih enzima.

Bolesnici niske tjelesne težine (< 65 kg), bolesnici azijskog porijekla i žene imaju viši rizik od povišenja vrijednosti jetrenih enzima. Izloženost nintedanibu linearno se povećava s dobi bolesnika, što bi također moglo povećati rizik razvoja povišenih vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dio 5.2). Preporučuje se pažljivo nadzirati bolesnike s ovim čimbenicima rizika.

Bubrežna funkcija

Uz primjenu nintedaniba zabilježeni su slučajevi oštećenja/zatajenja bubrega, koji su u nekim slučajevima imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno nadzirati tijekom terapije nintedanibom, s time da osobitu pozornost treba posvetiti bolesnicima koji imaju čimbenike rizika za oštećenje/zatajenje bubrega. U slučaju oštećenja/zatajenja bubrega, potrebno je razmotriti prilagodbu terapije (vidjeti dio 4.2 Prilagodbe doze).

Krvarenje

Inhibicija receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) može biti povezana s povećanim rizikom od krvarenja. U ispitivanjima INPULSIS s lijekom Ofev, učestalost bolesnika s doživljenom nuspojavom krvarenja bila je nešto veća u skupini bolesnika na Ofevu (10,3%) nego u skupini na placebo (7,8%). Blaga epistaksa je bila najčešći oblik krvarenja. Učestalost ozbiljnih krvarenja bila je niska i slična u 2 skupine liječenja (placebo: 1,4%; Ofev: 1,3%).

Bolesnici s poznatim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s naslijeđenom predispozicijom za krvarenje ili bolesnike koji primaju punu dozu antikoagulantnog liječenja, nisu bili uključeni u ispitivanja INPULSIS. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijavljenih slučajeva krvarenja koje nije bilo ozbiljno i slučajeva ozbiljnog krvarenja od kojih su neki bili sa smrtnim ishodom, (uključujući bolesnike sa ili bez terapije antikoagulansima ili drugim lijekovima koji mogu uzrokovati krvarenje). Ove bolesnike se stoga smije liječiti Ofevom samo ukoliko je očekivana korist liječenja veća od potencijalnog rizika. Slučajevi krvarenja nakon stavljanja lijeka u promet uključuju, ali nisu ograničeni samo na probavni, dišni i središnji živčani sustav, s time da su najučestaliji bili slučajevi gastrointestinalnog krvarenja.

Arterijski tromboembolijski događaji

Bolesnici s anamnezom nedavnog infarkta miokarda ili moždanog udara bili su isključeni iz ispitivanja INPULSIS. Arterijski tromboembolijski događaji rijetko su bili prijavljeni: 0,7% bolesnika u skupini liječenoj placebom te 2,5% bolesnika u skupini liječenoj nintedanibom. Dok su štetni događaji, koji odražavaju ishemijsku bolest srca, bili uravnoteženi između skupina liječenih nintedanibom i placebom, veći postotak bolesnika doživio je infarkt miokarda u skupini liječenoj nintedanibom (1,6%) u usporedbi sa skupinom liječenom placebom (0,5%). Nužan je oprez u liječenju bolesnika s višim kardiovaskularnim rizikom uključujući poznatu koronarnu arterijsku bolest. Privremeni prekid liječenja mora se razmotriti u bolesnika koji razviju znakove ili simptome akutne ishemijske miokarda.

Venska tromboembolija

U ispitivanjima INPULSIS nije opažen povećani rizik od venske tromboembolije u bolesnika liječenih nintedanibom. Zbog mehanizma djelovanja nintedaniba, bolesnici mogu imati povećani rizik tromboembolijskih događaja.

Gastrointestinalne perforacije

U ispitivanjima INPULSIS, učestalost bolesnika s perforacijom bila je vrlo niska u obje liječene skupine: 0% u skupini koja je primala placebo i 0,3% u skupini koja je primala Ofev (u dva bolesnika). Zbog mehanizma djelovanja nintedaniba, bolesnici mogu imati povećani rizik gastrointestinalne perforacije. Slučajevi gastrointestinalnih perforacija, od kojih su neki imali smrtni ishod, prijavljeni su u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Osobiti oprez se mora primijeniti pri liječenju bolesnika koji su bili podvrgnuti ranijem abdominalnom kirurškom zahvatu, koji u anamnezi imaju peptički ulkus, divertikularnu bolest ili istodobno primaju kortikosteroide ili nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-ove). Liječenje Ofevom se smije započeti najmanje 4 tjedna nakon abdominalnog kirurškog zahvata. Liječenje Ofevom se mora trajno prekinuti u bolesnika koji razviju gastrointestinalnu perforaciju.

Hipertenzija

Primjena Ofeva može povisiti krvni tlak. Sistemski krvni tlak se mora mjeriti periodički i prema kliničkoj indikaciji.

Komplikacije pri cijeljenju rana

U ispitivanjima INPULSIS nije opažena povećana učestalost usporenog cijeljenja rana. Na temelju mehanizma djelovanja, nintedanib može usporiti cijeljenje rana. Nisu provedena ciljana ispitivanja za istraživanje učinka nintedaniba na cijeljenje rana. Liječenje Ofevom stoga se smije započeti, ili u slučaju perioperativnog prekida, nastaviti samo na temelju kliničke procjene odgovarajućeg cijeljenja rane.

Istodobna primjena s pirfenidonom

U ciljanom farmakokinetičkom ispitivanju istraženo je istodobno liječenje nintedanibom s pirfenidonom u bolesnika s IPF-om. Na temelju rezultata, nema dokaza da postoje značajne farmakokinetičke interakcije nintedaniba i pirfenidona kada se primjenjuju u kombinaciji (vidjeti dio 5.2). Dodatni podaci iz ispitivanja IV. faze INJOURNEY s Ofevom 150 mg dvaput dnevno i dodatkom pirfenidona tijekom 12 tjedana opisani su u dijelu 5.1. S obzirom na ograničeni broj bolesnika, ovo je ispitivanje otkrilo samo najčešće štetne događaje te pokazalo povećanje gastrointestinalnih štetnih događaja i trend ka povećanim jetrenim štetnim događajima. Zbog sličnosti sigurnosnih profila ta dva lijeka, mogu se očekivati aditivni štetni događaji, uključujući

gastrointestinalne i jetrene štetne događaje. Omjer koristi i rizika istodobne primjene s pirfenidonom nije ustanovljen.

Učinak na QT-interval

U programu kliničkog ispitivanja nije opažen dokaz produljenja QT-interval za nintedanib (dio 5.1). Budući da je poznato da neki drugi inhibitori tirozin kinaze utječu na QT-interval, nužan je oprez pri primjeni nintedaniba u bolesnika koji mogu razviti produljenje QTc-interval.

Alergijska reakcija

Poznato je da prehrambeni proizvodi soje uzrokuju alergijske reakcije uključujući tešku anafilaksiju u osoba alergičnih na soju. Bolesnici s poznatom alergijom na protein kikirikija imaju povećani rizik od teških reakcija na sojine pripravke.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

P-glikoprotein (P-gp)

Nintedanib je supstrat za P-gp (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena s potentnim inhibitorom P-gp-a ketokonazolom povećala je izloženost nintedanibu 1,61 puta na temelju AUC i 1,83 puta na temelju C_{max} u ciljanom ispitivanju interakcija lijekova. U ispitivanju interakcija lijekova s potentnim induktorom P-gp-a rifampicinom, izloženost nintedanibu smanjila se na 50,3% na temelju AUC i na 60,3% na temelju C_{max} nakon istodobne primjene s rifampicinom u usporedbi s primjenom samo nintedaniba. Ako su primijenjeni istodobno s Ofevom, potentni inhibitori P-gp-a (npr. ketokonazol, eritromicin ili ciklosporin) mogu povećati izloženost nintedanibu. U takvim slučajevima, bolesnike se mora pažljivo nadzirati u smislu podnošljivosti nintedaniba. Zbrinjavanje nuspojave može zahtijevati privremeni prekid, smanjenje doze ili trajni prekid terapije Ofevom (vidjeti dio 4.2).

Potentni induktori P-gp-a (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin i gospina trava) mogu smanjiti izloženost nintedanibu. Mora se razmotriti odabir drugog istodobnog lijeka, koji nema, ili ima minimalan potencijal indukcije P-gp-a.

Enzimi citokroma (CYP)

Samo se mali dio biotransformacije nintedaniba odvija putem CYP enzima. Nintedanib i njegovi metaboliti, BIBF 1202 sa slobodnom kiselinskom skupinom i njegov glukuronid, BIBF 1202 glukuronid, nisu inhibirali ili inducirali CYP enzime u pretkliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.2). Stoga se vjerojatnost interakcija lijekova s nintedanibom na temelju CYP metabolizma smatra malom.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Potencijal interakcija nintedaniba s hormonalnim kontraceptivima nije istražen.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija

Nintedanib može uzrokovati fetalno oštećenje u ljudi (vidjeti dio 5.3). Ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja Ofevom, te da koriste odgovarajuću kontracepciju tijekom i najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze Ofeva. Budući da učinak nintedaniba na metabolizam i djelotvornost hormonalnih kontraceptiva nije istražen, moraju se primjenjivati metode mehaničke kontracepcije kao drugi oblik kontracepcije kako bi se izbjegla trudnoća.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni Ofeva u trudnica, ali pretklinička ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost ove djelatne tvari (vidjeti dio 5.3). Budući da nintedanib može uzrokovati fetalno oštećenje i u ljudi, ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće.

Bolesnice se mora uputiti da obavijeste svog liječnika ili ljekarnika ako zatrudne tijekom terapije Ofevom.

Ako bolesnica zatrudni tijekom primjene Ofeva, mora je se obavijestiti o potencijalnoj opasnosti za fetus. Mora se razmotriti prestanak liječenja Ofevom.

Dojenje

Nema podataka o izlučivanju nintedaniba i njegovih metabolita u majčino mlijeko.

Pretklinička ispitivanja pokazala su da su se male količine nintedaniba i njegovih metabolita ($\leq 0,5\%$ primijenjene doze) izlučile u mlijeko štakora u laktaciji. Rizik za novorođenče/dojenče se ne može isključiti. Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja Ofevom.

Plodnost

Na temelju pretkliničkih istraživanja, nema dokaza o smanjenju muške plodnosti (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja supkronične i kronične toksičnosti nisu pružila dokaze o smanjenju plodnosti ženki štakora pri razini sistemske izloženosti usporedivoj s maksimalnom preporučenom dozom za ljude (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) od 150 mg dvaput dnevno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ofev malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potrebno je savjetovati bolesnike da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima tijekom liječenja Ofevom.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Nintedanib je ispitan u kliničkim ispitivanjima na 1529 bolesnika koji boluju od IPF-a. Podaci o sigurnosti primjene, prikazani u nastavku, temelje se na dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja faze III na 1061 bolesniku tijekom kojih se uspoređivalo liječenje nintedanibom 150 mg dvaput dnevno s placebo u trajanju od 52 tjedna (INPULSIS-1 i INPULSIS-2) i na temelju podataka opaženih tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom nintedaniba uključivale su proljev, mučninu i povraćanje, bol u abdomenu, smanjen apetit, smanjenje težine i povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Za zbrinjavanje odabranih nuspojava molimo također vidjeti dio 4.4.

Tablični popis nuspojava

Niže navedena tablica daje sažetak nuspojava prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti.

Tablica 1 sažima učestalosti nuspojava na lijek koje su bile prijavljene u skupini na nintedanibu (638 bolesnika) združenih iz dvaju placebo kontroliranih kliničkih ispitivanja faze III u trajanju od 52 tjedna ili tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet.

Kategorije učestalosti definirane su primjenom sljedeće konvencije:

vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane prema redoslijedu smanjenja ozbiljnosti.

Tablica 1: Sažetak nuspojava na lijek po kategoriji učestalosti

Učestalost	Vrlo često (≥ 1/10)	Često (≥ 1/100 < 1/10)	Manje često (≥ 1/1000 < 1/100)	Nepoznato
Klasifikacijaorg anskih sustava				
Poremećaji krvi i limfnog sustava			trombocitopenija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		gubitak tjelesne težine, smanjeni apetit	dehidracija	
Srčani poremećaji			miokardijalni infarkt	
Krvožilni poremećaji		krvarenje (vidjeti dio 4.4)	hipertenzija	
Poremećaji probavnog sustava	proljev, mučnina, bol u abdomenu	povraćanje	pankreatitis	
Poremećaji jetre i žuči	povišene vrijednosti jetrenih enzima	povišena alanin aminotferaza (ALT), povišena aspartat aminotferaza (AST), povišena gama-glutamil-transfe raza (GGT)	lijekom izazvano oštećenje jetre, hiperbilirubinemija, povišena alkalna fosfataza u krvi	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		osip	pruritus	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4)

Opis odabranih nuspojava*Proljev*

Proljev je prijavljen u 62,4% bolesnika liječenih nintedanibom. Događaj teškog intenziteta prijavljen je u 3,3% bolesnika liječenih nintedanibom. Više od dvije trećine bolesnika koji su imali proljev prijavilo je prvu pojavu proljeva već tijekom prva tri mjeseca liječenja. Proljev je doveo do trajnog prekida liječenja u 4,4% bolesnika; u suprotnom bolesnici su zbrinuti terapijom protiv proljeva, smanjenjem doze ili privremenim prekidom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Porast vrijednosti jetrenih enzima

Povišene vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dio 4.4) prijavljene su u 13,6% bolesnika liječenih nintedanibom. Povišene vrijednosti jetrenih enzima bile su reverzibilne i nisu bile povezane s klinički manifestnom bolešću jetre.

Za dodatne informacije o posebnim skupinama, preporučenim mjerama i prilagodabama doziranja u slučaju proljeva i porasta vrijednosti jetrenih enzima, vidjeti također dio 4.4, odnosno 4.2.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Preoziranje

Nema specifičnog antidota ili liječenja za preoziranje Ofevom. U dva bolesnika u onkološkom programu došlo je do preoziranja od maksimalno 600 mg dvaput dnevno u trajanju do osam dana. Opažene nuspojave odgovarale su poznatom profilu sigurnosti nintedaniba, tj. povišenim vrijednostima jetrenih enzima i gastrointestinalnim simptomima. Oba bolesnika oporavila su se od tih nuspojava. U ispitivanjima INPULSIS jedan je bolesnik nehotice bio izložen dozi od 600 mg dnevno u trajanju od ukupno 21 dan. Pojavio se štetni događaj (nazofaringitis) koji nije bio ozbiljan i povukao se tijekom razdoblja nepravilnog doziranja bez pojave drugih prijavljenih događaja. U slučaju preoziranja, liječenje se mora privremeno prekinuti i prema potrebi, započeti opće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01XE31

Mehanizam djelovanja

Nintedanib je mala molekula, inhibitor tirozin-kinaze, uključujući α i β receptore za faktora rasta koji potječe od trombocita (engl. *platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) receptor fibroblastnog faktora rasta (engl. *fibroblast growth factor receptor*, FGFR) 1-3 i VEGFR 1-3. Nintedanib se kompetitivno veže na vezno mjesto za adenzin-trifosfat (ATP) ovih receptora i blokira unutarstanični prijenos signala. Nadalje, nintedanib inhibira Flt-3 (Fms-slična protein-tirozin-kinaza), Lck (limfocit-specifična protein-tirozin-kinaza) i Src (proto-onkogen protein-tirozin-kinaza Src) kinazu.

Farmakodinamički učinci

Nintedanib inhibira aktivaciju FGFR i PDGFR signalnih kaskada, koje su od kritičnog značaja za proliferaciju, migraciju i diferencijaciju plućnih fibroblasta/miofibroblasta, karakterističnih stanica u patologiji idiopatske plućne fibroze. Trenutno nije u potpunosti razjašnjen mogući utjecaj inhibicije receptora VEGFR putem nintedaniba i utjecaj antiangiogene aktivnosti nintedaniba na patologiju IPF-a. U pretkliničkim modelima plućne fibroze nintedanib ispoljava potentnu protufibrozu i protuupalnu aktivnost. U fibroblastima izoliranim iz pluća bolesnika s IPF-om nintedanib inhibira proliferaciju, migraciju i transformaciju fibroblasta u miofibroblaste.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Klinička djelotvornost nintedaniba ispitivala se u bolesnika s IPF-om u dvama randomiziranim, dvostruko slijepim, placebo kontroliranim ispitivanjima faze III s identičnim dizajnom INPULSIS-1 (1199.32) i INPULSIS-2 (1199.34)). Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s početnom vrijednošću FVC-a (engl. *Forced Vital Capacity*, FVC) < 50% predviđene normalne vrijednosti ili početnom vrijednošću difuzijskog kapaciteta ugljičnog monoksida (DLCO, korigiranom za hemoglobin) < 30% predviđene normalne vrijednosti. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 3:2 za liječenje Ofevom 150 mg ili placebo dvaput dnevno u trajanju od 52 tjedna.

Primarna mjera ishoda bila je godišnja stopa smanjenja forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC). Ključne sekundarne mjere ishoda bile su promjena ukupnog rezultata od početnih vrijednosti u upitniku Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) nakon 52 tjedna i vrijeme do prve akutne egzacerbacije IPF-a.

Godišnja stopa smanjenja FVC-a

Godišnja stopa smanjenja FVC-a (u ml) bila je značajno smanjena u bolesnika koji su primali nintedanib u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Učinak liječenja bio je konzistentan u oba ispitivanja. Rezultate individualnih i združenih ispitivanja pogledati u tablici 2.

Tablica 2: Godišnja stopa smanjenja FVC-a (ml) u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci - liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	204	309	219	329	423	638
Stopa ¹ (SE) smanjenja tijekom 52 tjedna	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Usporedba naspram placeba						
Razlika ¹		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-vrijednost		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

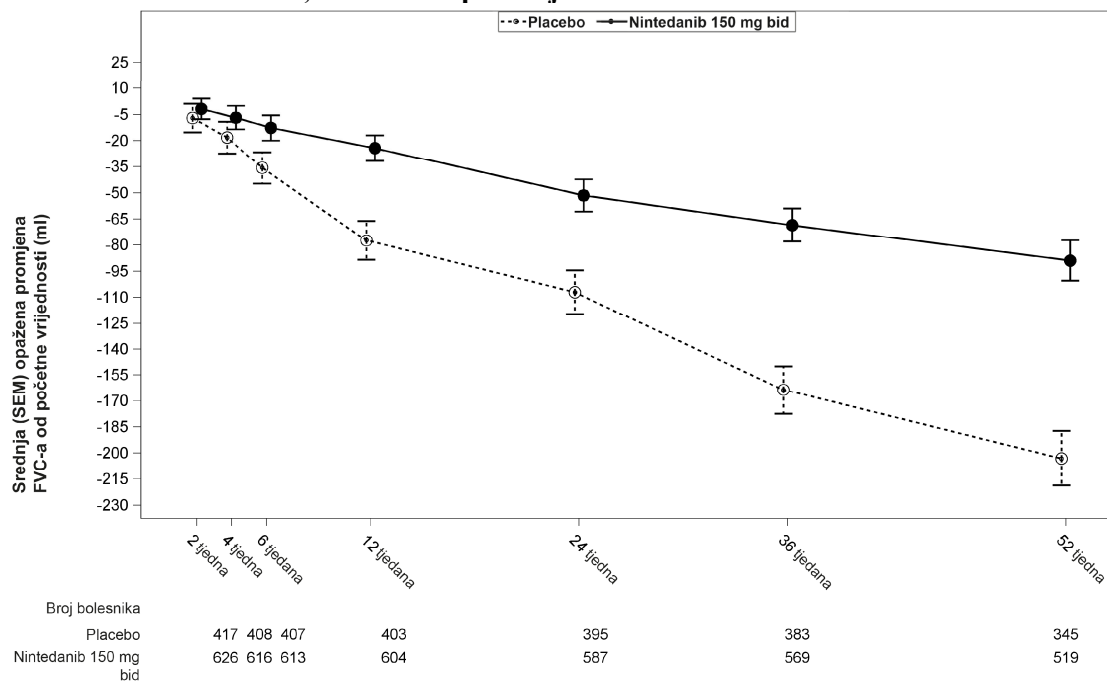
¹ Procijenjeno na temelju modela regresije nasumičnog koeficijenta. SE: sekundarni cilj (engl. *secondary endpoint*)

CI: interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

Robusnost učinka nintedaniba u reduciranju godišnje stope smanjenja FVC-a potvrđena je u svim prethodno specificiranim analizama osjetljivosti. Primarna analiza pretpostavlja da će, u bolesnika za koje nedostaju podaci, smanjenje FVC-a nakon posljednje opažene vrijednosti biti slično smanjenju u drugih bolesnika iste skupine liječenja. U analizi osjetljivosti koja je pretpostavila da će u bolesnika za koje nedostaju podaci u 52. tjednu, smanjenje FVC-a nakon posljednje opažene vrijednosti biti isto kao u svih bolesnika liječenih placebom, prilagođena razlika u godišnjoj stopi smanjenja između nintedaniba i placeba iznosila je 113,9 ml/godina (95% CI 69,2, 158,5) u ispitivanju INPULSIS-1, te 83,3 ml/godina (95% CI 37,6, 129,0) u ispitivanju INPULSIS-2.

Pored toga, slični učinci bili su opaženi u drugim mjerama ishoda za plućne funkcije, npr. u promjeni od početne vrijednosti FVC-a u 52. tjednu i analizama FVC-a u osoba s odgovorom, što pruža daljnju potvrdu učinaka nintedaniba na usporavanje progresije bolesti. Na slici 1 može se vidjeti razvoj promjene od početne vrijednosti tijekom vremena za obje skupine liječenja, na temelju združene analize ispitivanja INPULSIS-1 i INPULSIS-2.

Slika 1: Srednja (SEM) opažena promjena FVC-a od početne vrijednosti (ml) tijekom vremena, združena ispitivanja INPULSIS-1 i INPULSIS-2



bid = dvaput dnevno

Analiza osoba s odgovorom u FVC-u

U oba ispitivanja INPULSIS, udio osoba s odgovorom u FVC-u, definiranih kao bolesnici s apsolutnim smanjenjem FVC-a izraženog kao %-tak predviđene normalne vrijednosti, koje ne prelazi 5% (prag koji ukazuje na povećani rizik od smrtnosti u IPF-u), bio je značajno viši u skupini koja je primala nintedanib u usporedbi s placebo. Slični rezultati opaženi su u analizama u kojima je primijenjen konzervativni prag od 10%. Rezultate individualnih i združenih ispitivanja vidjeti u tablici 3.

Tablica 3: Udio osoba s odgovorom u FVC-u nakon 52 tjedna u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci - liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	204	309	219	329	423	638
5%-tni prag						
Broj (%) osoba s odgovorom u FVC-u ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Usporedba naspram placeba						
Omjer šansi		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-vrijednost ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10%-tni prag						
Broj (%) osoba s odgovorom u FVC-u ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Usporedba naspram placeba						
Omjer šansi		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-vrijednost ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Bolesnici s odgovorom su oni čije apsolutno smanjenje FVC-a izraženog kao %-tak predviđene normalne vrijednosti nije veće od 5% ili 10%, ovisno o pragu i uz procjenu FVC-a nakon 52 tjedna.

²Temeljeno na logističkoj regresiji.

Vrijeme do progresije ($\geq 10\%$ apsolutnog smanjenja FVC-a izraženog kao %-tak predviđene normalne vrijednosti ili smrt)

U oba ispitivanja INPULSIS rizik od progresije bio je statistički značajno smanjen u bolesnika liječenih nintedanibom u usporedbi s placebom. U združenoj analizi, omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) je iznosio 0,60 ukazujući na 40%-tno smanjenje rizika od progresije u bolesnika liječenih nintedanibom u usporedbi s placebom.

Tablica 4: Učestalost bolesnika s $\geq 10\%$ -tnim apsolutnim smanjenjem FVC-a izraženog kao %-tak previdene normalne vrijednosti ili smrću tijekom 52 tjedna i vrijeme do progresije u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci - liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj pod rizikom	204	309	219	329	423	638
Bolesnici s događajima, N(%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Usporedba naspram placeba ¹						
p-vrijednost ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Omjer hazarda ³		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Temeljeno na podacima prikupljenim u razdoblju do 372 dana (52 tjedna + 7 rubnih dana)

² Temeljeno na *Log-rank* testu.

³ Temeljeno na Coxovom regresijskom modelu.

Promjena od početne vrijednosti u ukupnom rezultatu upitnika SGRQ u 52. tjednu

Ukupni rezultat upitnika SGRQ, koji mjeri kvalitetu života povezanu sa zdravljem (engl. *health related quality of life*, HRQoL), bio je analiziran nakon 52 tjedna. U ispitivanju INPULSIS-2, bolesnici koji su primali placebo imali su veće povećanje u odnosu na početne vrijednosti ukupnog rezultata upitnika SGRQ, u usporedbi s bolesnicima koji su primali nintedanib 150 mg dvaput dnevno. Pogoršanje kvalitete života povezano sa zdravljem bilo je manje u skupini liječenoj nintedanibom; razlika između skupina liječenja bila je statistički značajna (-2,69; 95% CI: -4,95, -0,43; p=0,0197).

U ispitivanju INPULSIS-1 povećanje u odnosu na početne vrijednosti u ukupnom rezultatu upitnika SGRQ nakon tjedna 52 bilo je usporedivo između skupina liječenih nintedanibom i placebo (razlika između skupina liječenja: -0,05; 95% CI: -2,50, 2,40; p=0,9657). U združenoj analizi ispitivanja INPULSIS procijenjena srednja vrijednost promjene u odnosu na početne vrijednosti do 52. tjedna u ukupnom rezultatu upitnika SGRQ bila je manja u skupini liječenoj nintedanibom (3,53) od one u skupini liječenoj placebo (4,96), uz razliku između skupina liječenja od -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23; p=0,0923). Sveukupno, učinak nintedaniba na kvalitetu života povezanu sa zdravljem, procijenjen ukupnim rezultatom upitnika SGRQ je skroman, ukazujući na manje pogoršanje u usporedbi s placebo.

Vrijeme do prve akutne egzacerbacije IPF-a

U ispitivanju INPULSIS-2 rizik od prve akutne egzacerbacije IPF-a tijekom 52 tjedna bio je značajno smanjen u bolesnika koji su primali nintedanib u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo, u ispitivanju INPULSIS-1 nije bilo razlike između skupina liječenja. U združenoj analizi ispitivanja INPULSIS brojčano niži rizik od prve akutne egzacerbacije IPF-a opažen je u bolesnika koji su primali nintedanib u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Rezultati individualnih i združenih ispitivanja mogu se vidjeti u tablici 5.

Tablica 5: Učestalost bolesnika s akutnim egzacerbacijama IPF-a tijekom 52 tjedna i analiza vremena do prve egzacerbacije na temelju događaja koje su prijavili ispitivači u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci - liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj pod rizikom	204	309	219	329	423	638
Bolesnici s događajima, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Usporedba naspram placeba ¹						
p-vrijednost ²		0,6728		0,0050		0,0823
Omjer hazarda ³		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Temeljeno na podacima prikupljenim u razdoblju do 372 dana (52 tjedna + 7 rubnih dana).

² Temeljeno na *Log-rank* testu.

³ Temeljeno na Coxovom regresijskom modelu.

Svi štetni događaji akutne egzacerbacije IPF-a koje je prijavio ispitivač bili su procijenjeni od strane „slijepog“ povjerenstva za prosudbu. Prethodno specificirana analiza osjetljivosti za utvrđivanje vremena do prve „potvrđene“ ili „sumnje na“ procijenjenu akutnu egzacerbaciju IPF-a bila je provedena na združenim podacima. Učestalost bolesnika s najmanje 1 procijenjenom egzacerbacijom koja se pojavila unutar 52 tjedna bila je niža u skupini bolesnika liječenih nintedanibom (1,9% bolesnika) nego u skupini liječenoj placebo (5,7% bolesnika). Analiza vremena do događaja procijenjenih kao događaji egzacerbacije korištenjem združenih podataka dale su omjer hazarda (HR) od 0,32 (95% CI 0,16, 0,65; p=0,0010). To pokazuje da je rizik od nastupa prve akutne procijenjene egzacerbacije IPF-a bio statistički značajno niži u skupini liječenoj nintedanibom nego u skupini liječenoj placebo u bilo kojoj vremenskoj točki.

Analiza preživljenja

U prethodno specificiranoj združenoj analizi podataka o preživljenju unutar ispitivanja INPULSIS, ukupna smrtnost tijekom 52 tjedna bila je niža u skupini bolesnika liječenih nintedanibom (5,5%) u usporedbi sa skupinom liječenom placebo (7,8%). Analiza vremena do smrti rezultirala je omjerom hazarda od 0,70 (95% CI 0,43, 1,12; p=0,1399). Rezultati svih mjera ishoda za preživljenje (poput smrtnosti tijekom liječenja i respiratorne smrtnosti) pokazali su konzistentnu brojčanu razliku u korist nintedaniba.

Tablica 6: Smrtnost svih uzroka tijekom 52 tjedna u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci - liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj pod rizikom	204	309	219	329	423	638
Bolesnici s događajima, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Usporedba naspram placeba ¹						
p-vrijednost ²		0,2880		0,2995		0,1399
Omjer hazarda ³		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Temeljeno na podacima prikupljenim u razdoblju do 372 dana (52 tjedna + 7 rubnih dana)

² Temeljeno na *Log-rank* testu.

³ Temeljeno na Coxovom regresijskom modelu.

Podupirući dokaz iz rezultata ispitivanja faze II (1199.30) s Ofevom 150 mg dvaput dnevno

Dodatni dokaz djelotvornosti pruža randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje faze II s ciljem utvrđivanja doze, koje je uključivalo skupinu s dozom nintedaniba od 150 mg dvaput dnevno.

Primarna mjera ishoda, stopa smanjenja FVC-a tijekom 52 tjedna, bila je niža u skupini na nintedanibu (-0,060 l/godina, N=84) nego u skupini na placebo (-0,190 l/godina, N=83). Procijenjena razlika između skupina liječenja iznosila je 0,131 l/godina (95% CI 0,027, 0,235). Razlika između skupina liječenja bila je nominalno statistički značajna (p=0,0136).

Procijenjena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u ukupnom rezultatu upitnika SGRQ nakon 52 tjedna iznosila je 5,46 za placebo, ukazujući na pogoršanje kvalitete života povezane sa zdravljem te -0,66 za nintedanib, ukazujući na stabilnu kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Procijenjena srednja vrijednost razlike za nintedanib u usporedbi s placebo iznosila je -6,12 (95% CI: -10,57, -1,67; p=0,0071).

Broj bolesnika s akutnim egzacerbacijama IPF-a tijekom 52 tjedna bio je niži za skupinu koja je primala nintedanib (2,3%, N=86) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (13,8%, N=87). Procijenjeni omjer hazarda za nintedanib naspram placeba iznosio je 0,16 (95% CI 0,04, 0,71; p=0,0054).

Dodatni podaci ispitivanja IV. faze INJOURNEY s Ofevom 150 mg dvaput dnevno i dodatkom pirfenidona:

Istodobno liječenje nintedanibom i pirfenidonom istraženo je u eksplorativnom, otvorenom, randomiziranom ispitivanju nintedaniba 150 mg dvaput dnevno uz dodatak pirfenidona (titiranog na 801 mg triput na dan) u usporedbi sa samim nintedanibom 150 mg dvaput dnevno u 105 randomiziranih bolesnika tijekom 12 tjedana. Primarna mjera ishoda bila je postotak bolesnika s gastrointestinalnim štetnim događajima u odnosu na početnu vrijednost do 12. tjedna. Gastrointestinalni štetni događaji bili su česti i u skladu s ustanovljenim sigurnosnim profilom za svaku od komponenata. Proljev, mučnina i povraćanje bili su najčešći štetni događaji prijavljeni u 20 (37,7%) naspram 16 (31,4%), u 22 (41,5%) naspram 6 (11,8%) te u 15 (28,3%) naspram 6 (11,8%) bolesnika, liječenih pirfenidonom kao dodatkom nintedanibu naspram samog nintedaniba.

Srednje vrijednosti (SE) apsolutne promjene u odnosu na početnu vrijednost FVC-a u 12. tjednu bile su -13,3 (17,4) ml u bolesnika liječenih nintedanibom uz dodatak pirfenidona (n=48) u usporedbi s -40,9 (31,4) ml u bolesnika liječenih samo nintedanibom (n=44).

QT-interval

U ciljanom ispitivanju bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica, zabilježena su mjerenja QT/QTc koja su pokazala da jednokratna peroralna doza od 200 mg nintedaniba kao i višekratne peroralne doze od 200 mg nintedaniba primjenjivane dvaput dnevno tijekom 15 dana nisu uzrokovale produljenje korigiranog QT-intervalu (QTcF).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ofev u svim podskupinama pedijatrijske populacije s IPF-om (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nintedanib postiže maksimalne koncentracije u plazmi približno 2 - 4 h nakon peroralne primjene u obliku meke želatinske kapsule nakon obroka (raspon 0,5 - 8 h). Apsolutna bioraspoloživost doze od 100 mg u zdravih dobrovoljaca iznosila je 4,69% (90% CI: 3,615 - 6,078). Apsorpcija i bioraspoloživost smanjuju se učincima transportera i znatnim metabolizmom prvog prolaza. Proporcionalnost doze pokazala se povećanjem izloženosti nintedanibu (raspon doze 50-450 mg jedanput dnevno i 150 - 300 mg dvaput dnevno). Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se najkasnije unutar jednog tjedna doziranja.

Nakon unosa hrane izloženost nintedanibu se povećala za približno 20% u usporedbi s primjenom natašte (CI: 95,3 - 152,5%), a apsorpcija je bila odgođena (medijan t_{max} natašte: 2,00 h; nakon obroka: 3,98 h).

Distribucija

Nintedanib slijedi najmanje dvofaznu kinetiku dispozicije. Nakon intravenske infuzije opažen je veliki volumen distribucije (V_{ss} : 1050 L, 45,0% gCV).

In vitro vezanje nintedaniba za proteine u ljudskoj plazmi bilo je visoko, s udjelom vezanja od 97,8%. Serumski albumin se smatra glavnim proteinom vezanja. Nintedanib je distribuiran pretežno u plazmi s omjerom krv/plazma od 0,869.

Biotransformacija

Dominantna metabolička reakcija za nintedanib je hidrolitičko cijepanje esterazama koje rezultira nastankom BIBF 1202 sa slobodnom kiselinskom skupinom. BIBF 1202 se potom glukuronidira pomoću enzima uridin 5'-difosfo-glukuronozil-transferaze (UGT), i to UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 i UGT 1A10, u BIBF 1202 glukuronid.

Samo je manji dio biotransformacije nintedaniba uključivao CYP metaboličke puteve, sa CYP 3A4 kao glavnim uključenim enzimom. Glavni metabolit ovisan o CYP-u nije se mogao detektirati u plazmi u ispitivanju ADME na ljudima. O CYP-u ovisan metabolizam u *in vitro* uvjetima bio je odgovoran za približno 5% cijepanja u usporedbi s 25% cijepanja estera. Nintedanib, BIBF 1202 i BIBF 1202 glukuronid nisu niti inhibirali niti inducirali CYP enzime u pretkliničkim ispitivanjima. Stoga se ne očekuju interakcije lijekova, između nintedaniba i CYP supstrata, CYP inhibitora ili CYP induktora.

Eliminacija

Ukupni plazmatski klirens nakon intravenske infuzije bio je visok (CL: 1390 ml/min, 28,8% gCV). Izlučivanje nepromijenjene djelatne tvari urinom unutar 48 h iznosilo je približno 0,05% doze (31,5% gCV) nakon peroralne i približno 1,4% doze (24,2% gCV) nakon intravenske primjene; bubrežni klirens je iznosio 20 ml/min (32,6% gCV). Glavni put eliminacije radioaktivnosti vezane uz lijek nakon peroralne primjene [14 C] nintedaniba bio je izlučivanjem stolicom/putem žuči (93,4% doze, 2,61% gCV). Doprinos bubrežnog izlučivanja ukupnom klirensu bio je nizak (0,649% doze, 26,3% gCV). Cjelokupno izlučivanje smatralo se potpunim (iznad 90%) unutar 4 dana nakon doziranja. Terminalni poluvijek nintedaniba bio je između 10 i 15 sati (gCV % približno 50%).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika (PK) nintedaniba može se smatrati linearnom u odnosu na vrijeme (tj. podaci o jednokratnoj dozi mogu se ekstrapolirati na podatke o višekratnim dozama). Nakupljanje nakon višekratnih primjena iznosilo je 1,04 puta za C_{max} i 1,38 puta za AUC_{τ} . Najniže koncentracije nintedaniba ostale su stabilne više od jedne godine.

Transport

Nintedanib je supstrat za P-gp. Za interakcijski potencijal nintedaniba s tim transporterom vidjeti dio 4.5. *In vitro* je pokazano da nintedanib nije niti supstrat niti inhibitor OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ili MRP-2. Nintedanib ujedno nije bio supstrat BCRP-a. Opažen je samo slab *in vitro* inhibitorski potencijal na proteine OCT-1, BCRP i P-gp što se smatra od neznatnog kliničkog značaja. Isto se odnosi na nintedanib kao supstrat OCT-1.

Populacijska farmakokinetička analiza u posebnim skupinama

Farmakokinetička svojstva nintedaniba bila su slična u zdravih dobrovoljaca, bolesnika s IPF-om i bolesnika s rakom. Na temelju rezultata analize populacijske farmakokinetike (PopPK) u bolesnika s IPF-om i karcinomom pluća nemalih stanica (engl. *non small cell lung cancer*, NSCLC) (N=1191) i opisnih istraživanja, na izloženost nintedanibu nije utjecao spol (korigiran na tjelesnu težinu), blago i umjereno oštećenje bubrega (procijenjeno prema klirensu kreatinina), konzumacija alkohola ili genotip P-gp-a. Analize PopPK pokazale su umjerene učinke na izloženost nintedanibu ovisno o dobi, tjelesnoj težini i rasi (vidjeti niže). Na temelju visoke interindividualne varijabilnosti u izloženosti, opaženi umjereni učinci ne smatraju se klinički značajnima (vidjeti dio 4.4).

Dob

Izloženost nintedanibu linearno se povećala s dobi. $AUC_{\tau,ss}$ se smanjio za 16% u 45-godišnjeg bolesnika, a povećao za 13% u 76-godišnjeg bolesnika u odnosu na bolesnika s medijanom dobi od 62 godine. Raspon dobi pokriven ovom analizom iznosio je 29 do 85 godina; približno 5% populacije bilo je starije od 75 godina. Na temelju modela PopPK, povećanje izloženosti nintedanibu od približno 20-25% opaženo je u bolesnika u dobi ≥ 75 godina u usporedbi s bolesnicima ispod 65 godina.

Ispitivanja u pedijatrijskim skupinama nisu provedena.

Tjelesna težina

Uočena je obrnuta povezanost između tjelesne težine i izloženosti nintedanibu. $AUC_{\tau,ss}$ se povećao za 25% u bolesnika s 50 kg (5. percentila), a smanjio za 19% u bolesnika sa 100 kg (95. percentila) u odnosu na bolesnika s medijanom težine od 71,5 kg.

Rasa

Srednja vrijednost izloženosti populacije nintedanibu bila je 33 – 50% veća u kineskih, tajvanskih i indijskih bolesnika i 16% veća u japanskih bolesnika, dok je 16 – 22% niža bila u korejskih u usporedbi s bolesnicima bijele rase (korigirano prema tjelesnoj težini). Podaci o bolesnicima crne rase bili su vrlo ograničeni, ali u istom rasponu kao i podaci o bijelcima.

Oštećenje funkcije jetre

U ciljanom ispitivanju faze I jednokratne doze te u usporedbi sa zdravim osobama, izloženost nintedanibu na temelju C_{max} i AUC bila je 2,2 puta veća u dobrovoljaca s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A; 90% CI 1,3 – 3,7 za C_{max} odnosno 1,2 – 3,8 za AUC). U dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B), izloženost je bila 7,6 puta veća na temelju C_{max} (90% CI 4,4 – 13,2) odnosno 8,7 puta veća (90% CI 5,7 – 13,1) na temelju AUC u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Izloženost u osoba s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh C) nije ispitana.

Istodobno liječenje pirfenidonom

U ciljanom farmakokinetičkom ispitivanju istraženo je istodobno liječenje nintedanibom s pirfenidonom u bolesnika s IPF-om. Skupina 1 primila je jednokratnu dozu od 150 mg nintedaniba prije i nakon titracije na 801 mg pirfenidona triput na dan u stanju dinamičke ravnoteže (n=20 liječenih bolesnika). Skupina 2 liječena je pirfenidonom od 801 mg u stanju dinamičke ravnoteže triput na dan i toj se skupini odredio farmakokinetički profil prije i nakon najmanje 7 dana istodobnog liječenja

nintedanibom 150 mg dvaput dnevno (N=17 liječenih bolesnika). U skupini 1, omjeri prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti (90%-tni interval pouzdanosti (CI)) iznosili su 93% (57% - 151%) odnosno 96% (70% - 131%) za C_{max} i AUC_{0-tz} nintedaniba (n=12 za intraindividualnu usporedbu). U skupini 2, omjeri prilagođenih geometrijskih srednjih vrijednosti (90% CI) bili su 97% (86% - 110%) odnosno 95% (86% - 106%) za $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ pirfenidona (n=12 za intraindividualnu usporedbu). Na temelju rezultata, nema dokaza da postoje značajne farmakokinetičke interakcije nintedaniba i pirfenidona kada se primjenjuju u kombinaciji (vidjeti dio 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksikologija

Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze u štakora i miševa ukazala su na nizak akutni toksični potencijal nintedaniba. Štetni učinci (npr. zadebljanje epifiznih ploča, lezije sjekutića) u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u štakora većinom su bili povezani s mehanizmom djelovanja nintedaniba (tj. inhibicijom VEGFR-2). Ove promjene poznate su kod drugih inhibitora receptora VEGFR-2 i mogu se smatrati učincima skupine.

Proljev i povraćanje praćeni smanjenim unosom hrane i gubitkom tjelesne težine opaženi su u ispitivanjima toksičnosti u neglodavaca.

Nije bilo dokaza o povećanju jetrenih enzima u štakora, pasa i *Cynomolgus* majmuna. Blaga povećanja jetrenih enzima, koja nisu bila povezana s ozbiljnim štetnim učincima poput proljeva, opažena su samo u *Rhesus* majmuna.

Reproduktivna toksičnost

U štakora su opaženi embriofetalna smrtnost i teratogeni učinci pri vrijednostima izloženosti nižim od izloženosti u ljudi pri MRHD od 150 mg dvaput dnevno. Učinci na razvoj aksijalnog skeleta i na razvoj velikih arterija također su bili zamijećeni pri razinama izloženosti ispod terapijskih.

U kunića su opaženi embriofetalna smrtnost i teratogeni učinci pri izloženosti približno 3 puta višoj od izloženosti pri MRHD, ali primijećeni su upitni učinci na embriofetalni razvoj aksijalnog skeleta i srca već pri izloženosti ispod one pri MRHD od 150 mg dvaput dnevno.

U ispitivanjima pre- i postnatalnog razvoja na štakorima, opaženi su učinci na pre- i postnatalni razvoj pri izloženosti ispod izloženosti pri MRHD-u.

Ispitivanje muške plodnosti i ranog embrionalnog razvoja do implantacije zametka na štakorima nije otkrilo učinke na muški reproduktivni sustav i mušku plodnost.

U štakora, male količine radiooznačenog nintedaniba i/ili njegovih metabolita izlučili su se u mlijeko ($\leq 0,5\%$ primijenjene doze).

U 2-godišnjim ispitivanjima kancerogenosti na miševima i štakorima nije bilo dokaza o kancerogenom potencijalu nintedaniba.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu ukazala na mutageni potencijal nintedaniba.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

trigliceridi srednje duljine lanca
tvrda mast
lecitin (soja) (E322)

Ovojnica kapsule

želatina

glicerol (85%)

titanijev dioksid (E171)

željezov oksid, crveni (E172)

željezov oksid, žuti (E172)

Tinta za označavanje

šelak, glazura

željezov oksid, crni (E172)

propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ofev 100 mg meke kapsule / Ofev 150 mg meke kapsule dostupne su u sljedećim veličinama pakiranja:

- 30 x 1 mekih kapsula u aluminij/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze

- 60 x 1 mekih kapsula u aluminij/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na jedinične doze

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. siječnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti**

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Ofev 100 mg meke kapsule
nintedanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kapsula sadrži 100 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin. Za daljnje informacije pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 x 1 mekih kapsula
60 x 1 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ofev 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]
SN: {broj} [serijalizacijski broj]
NN: {broj}[nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

Vanjska kutija

1. NAZIV LIJEKA

Ofev 150 mg meke kapsule
nintedanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka kapsula sadrži 150 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin. Za daljnje informacije pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

30 x 1 mekih kapsula
60 x 1 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ofev 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC: {broj} [oznaka lijeka]
SN: {broj} [serijalizacijski broj]
NN: {broj}[nacionalni broj s liste lijekova ili drugi nacionalni broj za identifikaciju lijeka]

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Ofev 100 mg kapsule
nintedanib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati do upotrebe.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

Blister

1. NAZIV LIJEKA

Ofev 150 mg kapsule
nintedanib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati do upotrebe.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ofev 100 mg meke kapsule nintedanib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ofev i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ofev
3. Kako uzimati Ofev
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ofev
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ofev i za što se koristi

Ofev sadrži djelatnu tvar nintedanib i koristi se za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF).

IPF je stanje u kojem tkivo u plućima s vremenom postaje zadebljalo, kruto i ožiljkasto. Posljedično stvaranje ožiljaka smanjuje sposobnost prijenosa kisika iz pluća u krvotok, a duboko disanje postaje otežano. Ofev pomaže smanjiti nastanak ožiljaka i pojavu krutosti pluća.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ofev

Nemojte uzimati Ofev:

- ako ste alergični na nintedanib, kikiriki ili soju, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Ofev:

- ako imate ili ste ikada imali probleme s jetrom;
- ako imate ili ste ikada imali probleme s bubrezima;
- ako imate ili ste ikada imali probleme s krvarenjem;
- ako uzimate lijekove za razrjeđivanje krvi (poput varfarina, fenprokumona ili heparina) radi sprječavanja zgrušavanja krvi;
- ako uzimate pifrenidon, jer to može povećati rizik za dobivanje proljeva, mučnine, povraćanja ili problema s jetrom;
- ako imate ili ste ikada imali probleme sa srcem (na primjer srčani udar);
- ako ste nedavno imali kirurški zahvat. Nintedanib može utjecati na način cijeljenja Vaših rana. Stoga će se liječenje Ofevom u pravilu privremeno prekinuti ako idete na operaciju. Vaš liječnik će odlučiti kada nastaviti liječenje ovim lijekom.

Na temelju ovih informacija Vaš liječnik može dati napraviti krvne pretrage, primjerice da provjeri funkciju jetre. Vaš liječnik će s Vama raspraviti rezultate ovih pretraga i odlučiti možete li primati Ofev.

Tijekom uzimanja ovog lijeka odmah obavijestite svog liječnika,

- ako dobijete proljev. Rano liječenje proljeva je važno (vidjeti dio 4);
- ako povraćate ili osjećate mučninu;
- ako imate neobjašnjene simptome poput poprimanja žute boje kože ili bjeloočnica (žutica), tamne ili smeđe (boje čaja) mokraće, boli na gornjoj desnoj strani u području trbuha (abdomena), lakše krvarenje ili stvaranje modrica od uobičajenog ili se osjećate umorno. To mogu biti simptomi ozbiljnih problema s jetrom;
- ako imate jaku bol u truhu, vrućicu, zimicu, mučninu, povraćanje, tvrdi ili naduti trbuh, jer bi to mogli biti simptomi pucanja stijenke crijeva ('gastrointestinalna perforacija'). Također obavijestite svog liječnika ako ste u prošlosti imali peptički ulkus ili divertikularnu bolest, ili ako se istodobno liječite protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovima) (primjenjuju se za ublažavanje boli i oticanja) ili steroidima (primjenjuju se kod upale i alergija), jer to može povećati ovaj rizik;
- ako primijetite bol, oticanje, crvenilo i toplinu udova, jer bi to mogli biti simptomi nastanka krvnog ugruška u nekoj od vena (vrsta krvnih žila);
- ako imate pritisak ili bol u prsima, tipično na lijevoj strani tijela, bol u vratu, čeljusti, ramenu ili ruci, ubrzane otkucaje srca, nedostatak zraka, mučninu i povraćanje, jer to mogu biti simptomi srčanog udara;
- ako imate bilo kakvo veće krvarenje.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati Ofev.

Drugi lijekovi i Ofev

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i lijekove dobivene bez recepta.

Ofev može imati interakcije s nekim drugim lijekovima. Navedeni lijekovi su primjeri lijekova koji mogu povećati razine nintedaniba u krvi te stoga mogu povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4):

- lijek koji se koristi za liječenje gljivičnih infekcija (ketokonazol)
- lijek koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija (eritromicin)
- lijek koji djeluje na Vaš imunološki sustav (ciklosporin)

Navedeni lijekovi su primjeri lijekova koji mogu sniziti vrijednosti nintedaniba u krvi i stoga mogu dovesti do smanjenja učinkovitosti Ofeva:

- antibiotik koji se koristi za liječenje tuberkuloze (rifampicin)
- lijekovi za liječenje napadaja (karbamazepin, fenitoin)
- biljni lijek za liječenje depresije (gospina trava)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne uzimajte ovaj lijek tijekom trudnoće, jer može naškoditi nerođenom djetetu i uzrokovati urođene nedostatke.

Žene reproduktivne dobi moraju za vrijeme uzimanja Ofeva i najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja upotrebljavati učinkovitu kombinaciju kontracepcijskih metoda, uključujući mehaničke metode kontracepcije kao drugi oblik kontracepcije. Sa svojim liječnikom morate raspraviti o najprikladnijim metodama kontracepcije za Vas.

Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako zatrudnite tijekom liječenja Ofevom.

Ne dojite tijekom liječenja Ofevom budući da može postojati rizik od štetnog učinka u dojenčadi.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ofev može u manjoj mjeri utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ne smijete upravljati vozilima i strojevima ako osjećate mučninu.

Ofev sadrži sojin lecitin.

Ako ste alergični na soju ili kikiriki, nemojte uzimati ovaj lijek (vidjeti dio 2).

3. Kako uzimati Ofev

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna kapsula od 100 mg dvaput dnevno (ukupno 200 mg dnevno). Uzmite kapsule u razmaku od 12 sati u otprilike isto vrijeme svakog dana, primjerice jednu kapsulu ujutro i jednu kapsulu navečer. To osigurava održavanje stalne količine nintedaniba u krvotoku. Progutajte cijele kapsule s vodom i nemojte ih žvakati ili drobiti. Preporučeno je uzeti kapsule s hranom, tj. tijekom ili neposredno prije ili nakon obroka.

Ne uzimajte više od preporučene doze od dvije Ofev 100 mg kapsule dnevno.

Ako ne podnosite preporučenu dozu od dvije Ofev 100 mg kapsule dnevno (vidjeti moguće nuspojave u dijelu 4), liječnik Vam može savjetovati prekid primjene ovog lijeka. Ne smanjujte dozu i ne prekidajte liječenje sami bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Ako uzmete više Ofeva nego što ste trebali

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Ofev

Ne uzimajte dvije kapsule odjednom, ako ste zaboravili uzeti prethodnu dozu. Sljedeću dozu od 100 mg Ofeva morate uzeti kao što je planirano u sljedeće predviđeno vrijeme koje Vam je preporučio liječnik ili ljekarnik.

Ako prestanete uzimati Ofev

Nemojte prestati uzimati Ofev bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom. Važno je da uzimate ovaj lijek svakog dana sve dok Vam ga Vaš liječnik propisuje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Morate obratiti posebnu pažnju ako dobijete sljedeće nuspojave tijekom liječenja Ofevom:

Proljev (*vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba*):

Proljev može dovesti do dehidracije: gubitka tekućine i važnih soli (elektrolita, poput natrija ili kalija) iz Vašeg tijela. Pri prvim znakovima proljeva, pijte puno tekućine i odmah se obratite svom liječniku. Započnite odgovarajuće liječenje protiv proljeva, npr. loperamidom, što je prije moguće.

Opažene su sljedeće druge nuspojave tijekom liječenja ovim lijekom:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina
- bol u trbuhu
- odstupanja u nalazima jetrenih testova.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povraćanje
- gubitak teka
- gubitak tjelesne težine
- krvarenje
- osip

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- upala gušterače
- ozbiljne tegobe s jetrom
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- žutica, to jest žuta boja kože i bjeloočnica zbog visokih vrijednosti bilirubina
- svrbež
- srčani udar

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- zatajenje bubrega

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ofev

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je blister, koji sadrži kapsule, otvoren ili je kapsula slomljena.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ofev sadrži

- Djelatna tvar je nintedanib. Svaka kapsula sadrži 100 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).
- Drugi sastojci su:
 - Punjenje kapsule: trigliceridi, srednje duljine lanca, tvrda mast, sojin lecitin (E322)
 - Ovojnica kapsule: želatina, glicerol (85%), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172)
 - Tinta za označivanje: šelak, glazura, crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520)

Kako Ofev izgleda i sadržaj pakiranja

Ofev 100 mg kapsule su neprozirne, duguljaste, meke želatinske kapsule, boje breskve koje na jednoj strani imaju u crnoj boji utisnut logo tvrtke Boehringer Ingelheim i oznaku „100“.

Dostupne su dvije veličine pakiranja Ofev 100 mg kapsula:

- 30 x 1 mekih kapsula u aluminij/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na pojedinačne doze
- 60 x 1 mekih kapsula u aluminij/aluminij perforiranim blisterima djeljivim na pojedinačne doze

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ofev 150 mg meke kapsule nintedanib

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ofev i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ofev
3. Kako uzimati Ofev
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ofev
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ofev i za što se koristi

Ofev sadrži djelatnu tvar nintedanib i koristi se za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF).

IPF je stanje u kojem tkivo u plućima s vremenom postaje zadebljalo, kruto i ožiljkasto. Posljedično stvaranje ožiljaka smanjuje sposobnost prijenosa kisika iz pluća u krvotok, a duboko disanje postaje otežano. Ofev pomaže smanjiti nastanak ožiljaka i pojavu krutosti pluća.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ofev

Nemojte uzimati Ofev:

- ako ste alergični na nintedanib, kikiriki ili soju, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Ofev:

- ako imate ili ste ikada imali probleme s jetrom;
- ako imate ili ste ikada imali probleme s bubrežima;
- ako imate ili ste ikada imali probleme s krvarenjem;
- ako uzimate lijekove za razrjeđivanje krvi (poput varfarina, fenprokumona ili heparina) radi sprječavanja zgrušavanja krvi;
- ako uzimate pifrenidon, jer to može povećati rizik za dobivanje proljeva, mučnine, povraćanja ili problema s jetrom;
- ako imate ili ste ikada imali probleme sa srcem (na primjer srčani udar);
- ako ste nedavno imali kirurški zahvat. Nintedanib može utjecati na način cijeljenja Vaših rana. Stoga će se liječenje Ofevom u pravilu privremeno prekinuti ako idete na operaciju. Vaš liječnik će odlučiti kada nastaviti Vaše liječenje ovim lijekom.

Na temelju ovih informacija Vaš liječnik može dati napraviti krvne pretrage, primjerice da provjeri funkciju jetre. Vaš liječnik će s Vama raspraviti rezultate ovih pretraga i odlučiti možete li primati Ofev.

Tijekom uzimanja ovog lijeka odmah obavijestite svog liječnika,

- ako dobijete proljev. Rano liječenje proljeva je važno (vidjeti dio 4);
- ako povraćate ili osjećate mučninu;
- ako imate neobjašnjene simptome poput poprimanja žute boje kože ili bjeloočnica (žutica), tamne ili smeđe (boje čaja) mokraće, boli na gornjoj desnoj strani u području trbuha (abdomena), lakše krvarenje ili stvaranje modrica od uobičajenog ili se osjećate umorno. To mogu biti simptomi ozbiljnih problema s jetrom;
- ako imate jaku bol u truhu, vrućicu, zimicu, mučninu, povraćanje, tvrdi ili naduti trbuh, jer bi to mogli biti simptomi pucanja stijenke crijeva ('gastrointestinalna perforacija'). Također obavijestite svog liječnika ako ste u prošlosti imali peptički ulkus ili divertikularnu bolest, ili ako se istodobno liječite protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovima) (primjenjuju se za ublažavanje boli i oticanja) ili steroidima (primjenjuju se kod upale i alergija), jer to može povećati ovaj rizik;
- ako primijetite bol, oticanje, crvenilo i toplinu udova, jer bi to mogli biti simptomi nastanka krvnog ugruška u nekoj od vena (vrsta krvnih žila);
- ako imate pritisak ili bol u prsima, tipično na lijevoj strani tijela, bol u vratu, čeljusti, ramenu ili ruci, ubrzane otkucaje srca, nedostatak zraka, mučninu i povraćanje, jer to mogu biti simptomi srčanog udara;
- ako imate bilo kakvo veće krvarenje.

Djeca i adolescenti

Djeca i adolescenti mlađi od 18 godina ne smiju uzimati Ofev.

Drugi lijekovi i Ofev

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i lijekove dobivene bez recepta.

Ofev može imati interakcije s nekim drugim lijekovima. Navedeni lijekovi su primjeri lijekova koji mogu povećati razine nintedaniba u krvi te stoga mogu povećati rizik od nuspojava (vidjeti dio 4):

- lijek koji se koristi za liječenje gljivičnih infekcija (ketokonazol)
- lijek koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija (eritromicin)
- lijek koji djeluje na Vaš imunološki sustav (ciklosporin)

Navedeni lijekovi su primjeri lijekova koji mogu sniziti vrijednosti nintedaniba u krvi i stoga mogu dovesti do smanjenja učinkovitosti Ofeva:

- antibiotik koji se koristi za liječenje tuberkuloze (rifampicin)
- lijekovi za liječenje napadaja (karbamazepin, fenitoin)
- biljni lijek za liječenje depresije (gospina trava)

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ne uzimajte ovaj lijek tijekom trudnoće, jer može naškoditi nerođenom djetetu i uzrokovati urođene nedostatke.

Žene reproduktivne dobi moraju za vrijeme uzimanja Ofeva i najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja upotrebljavati učinkovitu kombinaciju kontracepcijskih metoda, uključujući mehaničke metode kontracepcije kao drugi oblik kontracepcije. Sa svojim liječnikom morate raspraviti o najprikladnijim metodama kontracepcije za Vas.

Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako zatrudnite tijekom liječenja Ofevom.

Ne dojite tijekom liječenja Ofevom budući da može postojati rizik od štetnog učinka u dojenčadi.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ofev može u manjoj mjeri utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ne smijete upravljati vozilima i strojevima ako osjećate mučninu.

Ofev sadrži sojin lecitin.

Ako ste alergični na soju ili kikiriki, nemojte uzimati ovaj lijek (vidjeti dio 2).

3. Kako uzimati Ofev

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza je jedna kapsula od 150 mg dvaput dnevno (ukupno 300 mg dnevno). Uzmite kapsule dvaput dnevno u razmaku od približno 12 sati u otprilike isto vrijeme svakog dana, primjerice jednu kapsulu ujutro i jednu kapsulu navečer. To osigurava održavanje stalne količine nintedaniba u krvotoku. Progutajte cijele kapsule s vodom i nemojte ih žvakati ili drobiti. Preporučeno je uzeti kapsule s hranom, tj. tijekom ili neposredno prije ili nakon obroka.

Ne uzimajte više od preporučene doze od dvije Ofev 150 mg kapsule dnevno.

Ako ne podnosite preporučenu dozu od dvije Ofev 150 mg kapsule dnevno (vidjeti moguće nuspojave u dijelu 4), liječnik Vam može smanjiti dnevnu dozu Ofeva. Ne smanjujte dozu i ne prekidajte liječenje sami bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Liječnik Vam može smanjiti preporučenu dozu na 100 mg dva puta dnevno (ukupno 200 mg dnevno). U tom slučaju liječnik će Vam propisati liječenje Ofev 100 mg kapsulama. Ne uzimajte više od preporučene doze od dvije Ofev 100 mg kapsule dnevno, ako je Vaša dnevna doza bila smanjena na 200 mg dnevno.

Ako uzmete više Ofeva nego što ste trebali

Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Ofev

Ne uzimajte dvije kapsule odjednom, ako ste zaboravili uzeti prethodnu dozu. Sljedeću dozu od 100 mg Ofeva morate uzeti kao što je planirano u sljedeće predviđeno vrijeme koje Vam je preporučio liječnik ili ljekarnik.

Ako prestanete uzimati Ofev

Nemojte prestati uzimati Ofev bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom. Važno je da uzimate ovaj lijek svakog dana sve dok Vam ga Vaš liječnik propisuje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Morate obratiti posebnu pažnju ako dobijete sljedeće nuspojave tijekom liječenja Ofevom:

Proljev (vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba):

Proljev može dovesti do dehidracije: gubitka tekućine i važnih soli (elektrolita, poput natrija ili kalija) iz Vašeg tijela. Pri prvim znakovima proljeva, pijte puno tekućine i odmah se obratite svom liječniku. Započnite odgovarajuće liječenje protiv proljeva, npr. loperamidom, što je prije moguće.

Opažene su sljedeće druge nuspojave tijekom liječenja ovim lijekom:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina
- bol u trbuhu
- odstupanja u nalazima jetrenih testova.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- povraćanje
- gubitak teka
- gubitak tjelesne težine
- krvarenje
- osip

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- upala gušterače
- ozbiljne tegobe s jetrom
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- žutica, to jest žuta boja kože i bjeloočnica zbog visokih vrijednosti bilirubina
- svrbež
- srčani udar

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- zatajenje bubrega

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ofev

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je blister, koji sadrži kapsule, otvoren ili je kapsula slomljena.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ofev sadrži

- Djelatna tvar je nintedanib. Svaka kapsula sadrži 150 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).
- Drugi sastojci su:
 - Punjenje kapsule: trigliceridi, srednje duljine lanca, tvrda mast, sojin lecitin (E322)
 - Ovojnica kapsule: želatina, glicerol (85%), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172)
 - Tinta za označivanje: šelak, glazura, crni željezov oksid (E172), propilenglikol (E1520)

Kako Ofev izgleda i sadržaj pakiranja

Ofev 150 mg kapsule su neprozirne, duguljaste, meke želatinske kapsule smeđe boje, koje na jednoj strani imaju u crnoj boji utisnut logo tvrtke Boehringer Ingelheim i oznaku „150“.

Dostupne su dvije veličine pakiranja Ofev 150 mg kapsula:

- 30 x 1 mekih kapsula u aluminijskoj/aluminijskoj perforiranim blisterima djeljivim na pojedinačne doze
- 60 x 1 mekih kapsula u aluminijskoj/aluminijskoj perforiranim blisterima djeljivim na pojedinačne doze

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.