

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ofev 100 mg lágy kapszula

Ofev 150 mg lágy kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg nintedanib kapszulánként (eszilát formájában)

150 mg nintedanib kapszulánként (eszilát formájában)

Ismert hatású segédanyag(ok)

1,2 mg szójalecitint tartalmaz kapszulánként.

1,8 mg szójalecitint tartalmaz kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula (kapszula).

Az Ofev 100 mg lágy kapszula barack színű, átlátszatlan, hosszúkás, lágy zselatin kapszula, melynek egyik oldalára fekete színnel a Boehringer Ingelheim vállalat logója és a „100”-as szám van rányomtatva.

Az Ofev 150 mg kapszula barna színű, átlátszatlan, hosszúkás, lágy zselatin kapszula, melynek egyik oldalára fekete színnel a Boehringer Ingelheim vállalat logója és a „150”-es szám van rányomtatva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Ofev idiopathiás pulmonalis fibrosis (IPF) kezelésére javallott felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Ofev-kezelést az IPF diagnosztizálásában és kezelésében jártas orvosnak kell elkezdenie.

Adagolás

Az ajánlott adag naponta kétszer 150 mg nintedanib, amelyet körülbelül 12 órás különbséggel kell bevenni.

Napi kétszer 100 mg-os dózis alkalmazása csak azoknál a betegeknél ajánlott, akik a napi kétszer 150 mg-os dózist nem tolerálják.

Egy adag kihagyása esetén az alkalmazást a következő esedékes időpontban, az ajánlott adaggal kell folytatni. Ha kimaradt egy adag, a betegnek nem szabad plusz adagot bevennie. A 300 mg-os ajánlott maximális napi adagot nem szabad túllépni.

Dózismódosítások

Az Ofev mellékhatásainak kezelése (lásd 4.4 és 4.8 pont) a tüneti kezeléson kívül - amennyiben alkalmazható - kiterjedhet az adag csökkentésére és átmeneti felfüggesztésre, amíg az adott mellékhatás olyan fokúra nem mérséklődik, amely lehetővé teszi a terápia folytatását. Az Ofev-kezelés teljes adaggal (naponta kétszer 150 mg) vagy csökkentett adaggal (naponta kétszer 100 mg) kezdhető újra. Amennyiben a beteg nem tolerálja a napi kétszeri 100 mg-ot, akkor az Ofev-kezelést le kell állítani.

Abban az esetben, ha a kezelést az aszpartát-aminotranszferáz (AST) vagy az alanin-aminotranszferáz (ALT) szintjének a normál érték felső határának (upper limit of normal, ULN) 3-szorosát meghaladó mértékű emelkedése miatt szakítják meg, akkor az Ofev-kezelés a transzaminázszintek kiindulási értékre történt csökkenése után, csökkentett adaggal (napi kétszer 100 mg) vezethető be újra, mely a későbbiekben a teljes adagra (napi kétszer 150 mg) emelhető (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Speciális betegcsoportok

Idős betegek (≥ 65 évesek)

Idős betegeknél összességében nem figyeltek meg különbségeket a biztonságosságban és a hatásosságban. Eleve a beteg életkora alapján nem szükséges dózismódosítás. A 75 éves és idősebb betegek esetében nagyobb valószínűséggel válhat szükségessé dóziscsökkentés a mellékhatások kezelhetősége érdekében (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A nintedanib egyszeri adagjának kevesebb, mint 1%-a választódik ki a vesén keresztül (lásd 5.2 pont). Enyhe és közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek esetében nincs szükség a kezdő adag módosítására. A nintedanib biztonságosságát, hatásosságát és farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) nem vizsgálták.

Májkárosodás

A nintedanib elsősorban az epével/széklettel választódik ki (> 90%). Az expozíció májkárosodásban szenvedő betegeknél nagyobb mértékű (Child-Pugh A stádium, Child-Pugh B stádium; lásd 5.2 pont). Enyhe májkárosodásban (Child Pugh A stádium) szenvedő betegeknél az Ofev ajánlott adagja 100 mg naponta kétszer, körülbelül 12 órás különbséggel bevéve. Enyhe májkárosodásban (Child Pugh A stádium) szenvedő betegeknél a mellékhatások kezelése érdekében megfontolandó a kezelés megszakítása vagy leállítás. A nintedanib biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták Child-Pugh B és C stádiumú májkárosodásban szenvedő betegeknél. Közepes mértékű (Child-Pugh B stádium) és súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegek esetében az Ofev-kezelés nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Ofev biztonságosságát és hatásosságát 0-18 éves gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Ofev szájon át alkalmazandó. A kapszulát étkezés közben kell bevenni, vízzel egészben lenyelve, és nem szabad szétrágni vagy összetörni.

4.3 Ellenjavallatok

A nintedanibbal, földimogyoróval, illetve szójával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Hasmenés

Az INPULSIS vizsgálatokban (lásd 5.1 pont) a hasmenés volt a leggyakoribb emésztőrendszeri mellékhatás, amelyet az Ofev-vel kezelt betegek 62,4%-ánál, ezzel szemben a placebóval kezelt betegek 18,4%-ánál jelentettek (lásd 4.8 pont). Ez a mellékhatás a legtöbb betegnél enyhe és közepes intenzitású

volt, és a kezelés első 3 hónapjában fordult elő. A hasmenés a betegek 10,7%-ánál dóziscsökkentéshez, és a betegek 4,4%-ánál a nintedanib-kezelés abbahagyásához vezetett klinikai vizsgálatokban.

A forgalomba hozatalt követően súlyos, kiszáradást és elektrolit zavarokat okozó hasmenés eseteiről számoltak be. A betegeket már az első jelek észlelésekor megfelelő folyadékpótlással és hasmenés elleni gyógyszerekkel, például loperamiddal kezelni kell, és szükségessé válhat a kezelés megszakítása. Az Ofev-kezelés csökkentett adaggal (napi kétszer 100 mg) vagy teljes adaggal (napi kétszer 150 mg) kezdhető újra. A tüneti kezelés ellenére fennálló tartós, súlyos hasmenés esetén az Ofev-kezelést abba kell hagyni.

Hányinger és hányás

A hányinger és a hányás gyakran jelentett gastrointestinalis mellékhatás volt (lásd 4.8 pont). A legtöbb olyan betegnél, akinél hányinger és hányás jelentkezett, a mellékhatás enyhe és közepes intenzitású volt. A hányinger a betegek 2,0%-ánál vezetett a nintedanib-kezelés abbahagyásához. A hányás a betegek 0,8%-ánál vezetett a kezelés abbahagyásához.

Ha a megfelelő szupportív kezelés ellenére (beleértve a hányáscsillapító kezelést) a tünetek tartósan fennállnak, szükséges lehet a dózis csökkentése vagy a kezelés megszakítása. A kezelés csökkentett adaggal (napi kétszer 100 mg) vagy teljes adaggal (napi kétszer 150 mg) kezdhető újra. Abban az esetben, ha továbbra is fennállnak a súlyos tünetek, az Ofev-kezelést abba kell hagyni.

Májműködés

Az Ofev biztonságosságát és hatásosságát közepes (Child-Pugh B stádium) vagy súlyos (Child-Pugh C stádium) fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Az Ofev-kezelés ilyen betegeknél ezért nem javasolt (lásd 4.2 pont). A nagyobb mértékű expozíció miatt enyhe (Child-Pugh A stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél nagyobb lehet a nemkívánatos események kockázata. Enyhe májkárosodásban (Child Pugh A stádium) szenvedő betegeket az Ofev csökkentett adagjával kell kezelni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Gyógyszerindukálta májkárosodás eseteit figyelték meg nintedanib-kezelés esetén, beleértve a súlyos, fatális kimenetelű májkárosodást. A hepatikus események többsége a kezelés első három hónapjában jelentkezik. Ezért a transzamináz és a bilirubin szintek ellenőrzése az Ofev-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első hónapjában szükséges. A betegek ellenőrzése az ezt követő két hónapban rendszeres időközönként, majd pedig bizonyos időközönként (például a beteg kontrollvizsgálatakor), illetve klinikailag indokolt esetben szükséges.

A májenzimek (ALT, AST, AP, gamma-glutamil-transzferáz [GGT]) és a bilirubin szintjének megemelkedése az esetek többségében a dózis csökkentésekor vagy a kezelés megszakításakor reverzibilis volt. Ha az ULN (normál érték felső határának) 3-szorosát meghaladó mértékben emelkedett transzaminázszinteket (AST vagy ALT) mérnek, ajánlott a dózis csökkentése vagy az Ofev-vel végzett kezelés felfüggesztése, és a beteget szorosan ellenőrizni kell. Amint a transzaminázszintek a kiindulási értékekre csökkentek, az Ofev-kezelés újrakezdhető teljes adaggal (napi kétszer 150 mg) vagy csökkentett adaggal (napi kétszer 100 mg), amely a későbbiekben a teljes adagra emelhető (lásd 4.2 pont). Amennyiben bármelyik emelkedett májfunkciós vizsgálati eredmény májkárosodás okozta klinikai tünetekkel vagy panaszokkal, például sárgasággal jár, az Ofev-kezelést végleg abba kell hagyni. Vizsgálni kell a májenzimszintek emelkedésének egyéb okait.

Az alacsony testtömegű (< 65 kg) betegeknél, ázsiai betegeknél és nőbetegeknél magasabb az emelkedett májenzimszintek kialakulásának kockázata. A nintedanib-expozíció lineárisan emelkedik a beteg életkorával, ami szintén a májenzimszint emelkedések kialakulásának magasabb kockázatát eredményezheti (lásd 5.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél ezen kockázati tényezők fennállnak, szoros ellenőrzés javasolt.

Veseműködés

A nintedanib alkalmazása kapcsán vesekárosodás vagy veseelégtelenség eseteiről számoltak be, amelyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak (lásd 4.8 pont).

A nintedanib-kezelés alatt monitorozni kell a betegeket, különös figyelmet fordítva azokra, akiknél

fennállnak a vesekárosodás vagy veseelégtelenség kockázati tényezői. Vesekárosodás vagy veseelégtelenség esetén meg kell fontolni a terápia módosítását (lásd 4.2 pont: Dózismódosítások).

Vérzés

A vascularis endothelialis növekedési faktor receptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) gátlása fokozott vérzési kockázattal járhat. Az Ofevvel végzett INPULSIS vizsgálatban a vérzéses mellékhatásokat tapasztaló betegek gyakorisága kissé magasabb volt az Ofev-karon (10,3%), mint a placebo-karon (7,8%). A nem súlyos epistaxis volt a leggyakoribb vérzéstípus. Súlyos vérzések alacsony és hasonló gyakorisággal fordultak elő a két kezelési csoportban (placebo: 1,4%; Ofev: 1,3%).

Azokat a betegeket, akiknél ismerten fennállt a vérzés kockázata – beleértve az öröklött vérzési hajlammal rendelkező betegeket vagy teljes adagban antikoaguláns kezelésben részesülő betegeket –, nem vonták be az INPULSIS vizsgálatokba. A forgalomba hozatalt követő időszakban nem súlyos és súlyos vérzéses eseményekről számoltak be, amelyek némelyike halálos kimenetelű volt (köztük olyan betegeknél, akik véralvadást gátló terápiában részesültek, és olyan betegeknél is, akik nem kaptak ilyen kezelést, vagy olyan egyéb gyógyszereket alkalmaztak, amelyek vérzést okozhatnak). Ezért ezek a betegek csak akkor kezelhetők Ofevvel, ha a várt előny felülmúlja a lehetséges kockázatot. A forgalomba hozatalt követően jelentett vérzéses események a teljesség igénye nélkül gastrointestinalis, légúti és központi idegrendszeri esetek voltak, amelyek közül a gastrointestinalis vérzés volt a leggyakoribb.

Artériás thromboemboliás események

A közelmúltban myocardialis infarctuson vagy stroke-on átesett betegeket kizárták az INPULSIS vizsgálatokból. Artériás thromboemboliás eseményről ritkán számoltak be: a betegek 0,7%-ánál a placeboval és 2,5%-ánál a nintedanibbal kezelt csoportban. Míg az ischaemiás szívbetegséget jelző mellékhatások előfordulása kiegyensúlyozott volt a nintedanib- és a placebo-csoportban, a betegek nagyobb százalékánál jelentkezett myocardialis infarctus a nintedanib-csoportban (1,6%) mint a placebo-csoportban (0,5%). A magasabb cardiovascularis kockázatnak – az ismert koszorúér-betegséget is beleértve – kitett betegek kezelése során elővigyázatosság szükséges. Azoknál a betegeknél, akiknél akut myocardialis ischaemia okozta tünetek, illetve panaszok alakulnak ki, megfontolandó a kezelés megszakítása.

Vénás thromboembolia

Az INPULSIS vizsgálatokban nem figyelték meg a vénás thromboembolia fokozottabb kockázatát a nintedanibbal kezelt betegeknél. A nintedanib hatásmechanizmusából eredően fokozott lehet a betegeknél a thromboemboliás események kockázata.

Gastrointestinalis perforációk

Az INPULSIS vizsgálatokban azoknak a betegeknél a gyakorisága, akiknél perforatio alakult ki, nagyon alacsony volt mindkét kezelési csoportban: a placebo csoportban 0%, az Ofev-csoportban 0,3% (kettő beteget érintett). A nintedanib hatásmechanizmusából eredően fokozottabb lehet a betegeknél a gastrointestinalis perforatio kockázata. A forgalomba hozatalt követően gastrointestinalis perforatio eseteiről számoltak be, amelyek egy része halálos kimenetelű volt. Olyan betegek kezelésekor, akik korábban hasi műtéten estek át, a kórelőzményükben pepticus fekély vagy diverticulosis szerepel, illetve egyidejűleg kortikoszteroidokat vagy NSAID-okat alkalmaznak, különös óvatossággal kell eljárni. Ezért hasi műtétek után az Ofev-kezelés megkezdésével legalább 4 hetet várni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél gastrointestinalis perforatio alakul ki, végleg le kell állítani az Ofev-kezelést.

Hypertonia

Az Ofev alkalmazása emelheti a vérnyomást. A szisztémás vérnyomást rendszeres időközönként, illetve amikor klinikailag indokolt, mérni kell.

A sebgyógyulással kapcsolatos szövődmények

Az INPULSIS vizsgálatokban nem észleltek gyakoribb elhúzódó sebgyógyulást. A nintedanib hatásmechanizmusából eredően károsan befolyásolhatja a sebgyógyulást. A nintedanibnak kifejezetten a sebgyógyulásra gyakorolt hatásait értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Az Ofev-kezelést ezért

kizárólag a megfelelő sebgyógyulás klinikai megítélése alapján szabad megkezdeni, illetve – a gyógyszer perioperatív megszakítása esetén – újrakezdeni.

Együttes alkalmazás pirfenidonnal

Egy dedikált farmakokinetikai vizsgálatban a nintedanib és a pirfenidon egyidejű alkalmazását vizsgálták IPF-es betegeknel. Ezen eredmények alapján nincs bizonyíték számottevő farmakokinetikai gyógyszer– kölcsönhatásra a kombinációban alkalmazott nintedanib és pirfenidon között (lásd 5.2 pont). A IV. fázisú INJOURNEY elnevezésű, napi 2x150 mg Ofev és hozzáadott pirfenidon 12 héten át történő alkalmazásával végzett vizsgálatból származó további adatok az 5.1 pontban kerülnek ismertetésre. A betegek korlátozott száma miatt ez a vizsgálat csupán a leggyakoribb nemkívánatos eseményeket tárta fel, és a gastrointestinalis nemkívánatos események, valamint a májat érintő nemkívánatos események emelkedését mutatta. Mivel a két gyógyszer biztonságossági profilja hasonló, additív nemkívánatos események, köztük a gastrointestinalis, valamint hepaticus nemkívánatos események várhatóak. A pirfenidonnal végzett egyidejű kezelés előny-kockázat mérlege nem került megállapításra.

A QT-intervallumra gyakorolt hatás

A klinikai vizsgálati programban nem figyeltek meg a QT-intervallum megnyúlására utaló jelet a nintedanib esetében (lásd 5.1 pont). Mivel néhány egyéb tirozin-kináz inhibitorról ismert, hogy befolyásolja a QT-intervallumot, óvatosan kell eljárni a nintedanib olyan betegeknel történő alkalmazásakor, akiknél a QTc-intervallum megnyúlása fordulhat elő.

Allergiás reakció

A táplálékkal bevitt szójakészítményekről ismert, hogy szójára allergiás személyeknél allergiás reakciókat, köztük súlyos anaphylaxiát okoznak. A földimogyoró fehérjével szemben ismerten allergiás betegeknel a szójakészítményekkel szembeni súlyos reakciók fokozottabb kockázata áll fenn.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

P-glikoprotein (P-gp)

A nintedanib a P-gp szubsztrátja (lásd 5.2 pont). A potens P-gp gátló ketokonazollal együtt történő alkalmazás a nintedanib-expozíciót az AUC alapján 1,61-szorosára, a C_{max} alapján pedig 1,83-szorosára növelte egy célzott gyógyszerinterakciós vizsgálatban. A potens P-gp induktor rifampicinnel végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban a nintedanib-expozíció a rifampicinnel együtt történő alkalmazásakor az AUC alapján 50,3%-ra, a C_{max} alapján pedig 60,3%-ra csökkent a nintedanib önmagában történő alkalmazásához képest. Ofevvel együtt adva a potens P-gp gátlók (például ketokonazol, eritomicin vagy ciklosporin) megnövelhetik a nintedanib-expozíciót. Ilyen esetekben a betegeknel szorosan ellenőrizni kell a nintedanibbal szembeni toleranciát. A mellékhatások kezelése az Ofev-kezelés megszakítását, dóziscsökkentést vagy a terápia abbahagyását teheti szükségessé (lásd 4.2 pont).

A potens P-gp induktorok (például rifampicin, karbamazepin, fenitoin és lyukaslevelű orbáncfű) csökkenthetik a nintedanib-expozíciót. Mérlegelendő másik együttesen alkalmazott gyógyszer választása, amely nem vagy csak minimális mértékben rendelkezik P-gp indukciós potenciállal.

Citokróm (CYP)-enzimek

A nintedanib biotranszformációjáért csak kis mértékben felelősek a CYP-enzimek. A nintedanib és metabolitjai – a BIBF 1202 szabad sav molekularész és glükuronidja, a BIBF 1202 glükuronid – preklinikai vizsgálatokban nem gátolták vagy indukálták a CYP-enzimeket (lásd 5.2 pont). A nintedanibbal a CYP-metabolizmus alapján fellépő gyógyszerinterakciók valószínűsége ezért alacsonynak tekinthető.

Együttes alkalmazás más gyógyszerekkel

A nintedanib hormonális fogamzásgátlókkal való kölcsönhatásainak lehetőségét nem vizsgálták.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / fogamzásgátlás

A nintedanib emberben magzati károsodást okozhat (lásd 5.3 pont). Fel kell hívni a fogamzóképes korban lévő nők figyelmét arra, hogy az Ofev-kezelés alatt ne essenek teherbe. Fel kell hívni a figyelmüket, hogy az Ofev-kezelés alatt és az Ofev utolsó adagját követően legalább 3 hónapig megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. Mivel a nintedanibnak a hormonális fogamzásgátlók metabolizmusára és hatásosságára kifejtett hatását nem vizsgálták, ezért a terhesség elkerülésére kiegészítő fogamzásgátló módszerként mechanikus módszert kell alkalmazni.

Terhesség

Az Ofev terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, de állatokon végzett preklinikai vizsgálatok a hatóanyag reprodukív toxicitását igazolták (lásd 5.3 pont). Mivel a nintedanib emberben is magzati károsodást okozhat, terhesség alatt tilos alkalmazni.

A nőbetegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben az Ofev-terápia alatt teherbe esnek, tájékoztassák kezelőorvosukat vagy gyógyszerészüket.

Ha a beteg teherbe esik, miközben az Ofevet kapja, tájékoztatni kell őt a lehetséges magzati kockázatról. Megfontolandó az Ofev-kezelés leállítása.

Szoptatás

A nintedanib, illetve metabolitjainak humán anyatejbe történő kiválasztódásáról nincs információ. Preklinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a nintedanib és metabolitjai kis mennyiségben (a beadott adag $\leq 0,5\%$ -a) kiválasztódnak laktáló patkányok tejébe. Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az Ofev alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

Termékenység

Preklinikai vizsgálatok során nem igazoltak a hím állatok termékenységére gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Szubkrónikus és krónikus toxicitási vizsgálatok alapján nincs bizonyíték arra, hogy a nőstény patkányok termékenysége károsodna a napi kétszer 150 mg-os ajánlott maximális humán dózissal (maximum recommended human dose, MRHD) megfelelő mértékű szisztémás expozíció mellett (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ofev kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy legyenek óvatosak, ha az Ofev-kezelés alatt gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A nintedanibot 1529, IPF-ben szenvedő beteg bevonásával végzett klinikai vizsgálat során értékelték. A következőkben megadott biztonságossági adatok két III. fázisú, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, 1061 beteg bevonásával végzett vizsgálaton alapulnak, melyek során az 52 héten át napi kétszer 150 mg nintedanibbal végzett kezelést placebo alkalmazásával hasonlították össze (INPULSIS-1 és INPULSIS-2), valamint a forgalomba hozatalt követő időszakban megfigyelt adatokon alapulnak.

A nintedanib alkalmazásával járó, leggyakrabban jelentett mellékhatások közé tartozott a hasmenés, a hányinger és a hányás, a hasi fájdalom, a csökkent étvágy, a testtömeg-csökkenés és a májenzimszintek emelkedése.

A kiválasztott mellékhatások ellátását illetően lásd még a 4.4 pontot.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az alábbi táblázat adja meg a mellékhatások MedDRA szervrendszerenkénti (System Organ Class – SOC) összefoglalását és a gyakorisági kategóriákat.

Az 1. táblázat összefoglalja azoknak a mellékhatásoknak a gyakoriságát, amelyeket a két placebo-kontrollos, III. fázisú, 52 hétig tartó klinikai vizsgálatból összesített nintedanib-csoportban (638 beteg) vagy a forgalomba hozatalt követő időszakban jelentettek.

A gyakorisági kategóriák meghatározása az alábbi megállapodás szerint történt: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

1. táblázat: A mellékhatások összefoglalása gyakorisági kategóriánként

Gyakoriság	Nagyon gyakori ($\geq 1/10$)	Gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$)	Nem gyakori ($\geq 1/1000 < 1/100$)	Nem ismert
Szervrendszer				
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek			Thrombocytopenia	
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		Testtömeg-csökkenés, csökkent étvágy	Dehydratio	
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek			Myocardialis infarctus	
Érbetegségek és tünetek		Vérzés (lásd 4.4 pont)	Hypertonia	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasmenés, hányinger, hasi fájdalom,	Hányás	Panceatitis	
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Emelkedett májenzimszintek	Emelkedett alanin-aminotranszferáz (ALT), emelkedett aszpartát-aminotranszferáz (AST), emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (GGT)	Gyógyszer-indukált májkárosodás, Hyperbilirubinaemia, emelkedett alkalikus foszfatáz (ALKP)-szint a vérben	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		Kiütés	Viszketés	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek				Veseelégtelenség (lásd 4.4 pont)

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hasmenés

Hasmenésről a nintedanibbal kezelt betegek 62,4%-ánál számoltak be. Ez a mellékhatás intenzitását tekintve a nintedanibbal kezelt betegek 3,3%-ánál volt súlyos. A hasmenést tapasztaló betegek több mint kétharmada arról számolt be, hogy az első hasmenés már a kezelés első három hónapjában jelentkezett. A hasmenés a betegek 4,4%-ánál vezetett a kezelés végleges abbahagyásához; más esetekben hasmenés elleni terápiával, dóziscsökkenéssel vagy a kezelés megszakításával kezelték (lásd 4.4 pont).

Emelkedett májenzimszintek

A nintedanibbal kezelt betegek 13,6%-ánál beszámoltak a májenzimszintek emelkedéséről (lásd 4.4 pont). A májenzimszintek emelkedése reverzibilis volt, és nem járt klinikailag megnyilvánuló májbetegséggel.

A különleges populációkra vonatkozó további információkat, valamint a hasmenés és a májenzimszint-emelkedés esetére javasolt intézkedéseket és dózismódosításokat illetően lásd még a 4.4, illetve a 4.2 pontot.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az Ofev túlادagolására nincs specifikus antidotum vagy kezelés. Az onkológiai program keretén belül két betegnél történt túlادagolás maximálisan napi kétszer 600 mg-mal, legfeljebb nyolc napig. A megfigyelt mellékhatások megfeleltek a nintedanib ismert biztonságossági profiljának, vagyis a májenzimszintek emelkedése és gastrointestinalis tünetek léptek fel. Mindkét beteg felépült ezekből a mellékhatásokból. Az INPULSIS vizsgálatokban egy beteg kapott véletlenül napi 600 mg-os adagot összesen 21 napon át. Nem súlyos mellékhatás (nasopharyngitis) jelentkezett, amely elmúlt a hibás adagolás időszakában anélkül, hogy eközben más jelentett esemény bekövetkezett volna. Túlادagolás esetén a kezelést meg kell szakítani, és szükség szerint általános szupportív kezelést kell kezdeni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, protein-kináz inhibitorok, ATC kód: L01XE31

Hatásmechanizmus

A nintedanib egy kis molekulájú triozin-kináz inhibitor, amely gátolja többek között a thrombocytá eredetű növekedési faktor receptor (PDGFR) α és β típusát, a fibroblast növekedési faktor receptor (FGFR) 1-3-as típusát és a VEGFR 1-3-as típusát. A nintedanib kompetitíven kötődik ezen receptorok ATP-kötő zsebéhez, és gátolja az intracelluláris jelátvitelt. Ezenkívül a nintedanib gátolja az Flt-3 (Fms-szerű tirozin-protein kináz), Lck (lymphocytá-specifikus tirozin-protein kináz), Lyn (tirozin-protein kináz lyn) és Src (proto-onkogén tirozin-protein kináz src) kinázokat.

Farmakodinámiai hatások

A nintedanib gátolja az FGFR és PDGFR jelátviteli kaszkádok aktivációját, melyek kritikus szerepet játszanak az idiopathiás pulmonalis fibrosis kórfolyamatában alapvető fontosságú sejtek, a tüdő fibroblastjainak/myofibroblastjainak proliferációjában, migrációjában és differenciálódásában. A VEGFR nintedanib általi gátlásának és a nintedanib antiangiogén aktivitásának az IPF kórfolyamatára gyakorolt potenciális hatása jelenleg nem teljesen tisztázott. A pulmonalis fibrosis preklinikai modelljeiben a nintedanib erős antifibrotikus és gyulladáscsökkentő hatást fejt ki. A nintedanib gátolja az IPF-ben szenvedő betegekből származó humán pulmonalis fibroblastok proliferációját, migrációját és a fibroblast myofibroblasttá történő átalakulását.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A nintedanib klinikai hatásosságát IPF-ben szenvedő betegek bevonásával vizsgálták két, azonos felépítésű, III. fázisú, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat (INPULSIS-1 (1199.32) és INPULSIS-2 (1199.34)) keretében. Azokat a betegeket, akiknél a kiindulási erőltetett vitálkapacitás (Forced Vital Capacity, FVC) értéke a várt érték 50%-a alatt volt, vagy a kiindulási szén-monoxid diffúziós kapacitás (hemoglobinszintre korrigált DLCO) a várt érték 30%-a alatt volt, kizárták a vizsgálatokból. A betegeket 3:2 arányban randomizálták az Ofev 150 mg vagy placebo napi kétszeri adagolásával, 52 héten át végzett kezelésre.

Az elsődleges végpont az erőltetett vitálkapacitás csökkenésének éves üteme volt. A fő másodlagos végpontok a légzőszervi tüneteket felmérő kérdőív, a Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkező változás és az első akut IPF exacerbációig eltelt idő volt.

Az FVC csökkenés éves üteme

Az FVC csökkenésének éves üteme (ml-ben) szignifikánsan alacsonyabb volt a nintedanib-kezelésben részesülő betegek esetében, mint a placebót kapó betegeknél. A kezelés hatása mindkét vizsgálatban következetesen érvényesült. Az egyes vizsgálatokban kapott és az összesített vizsgálati eredményeket illetően lásd a 2. táblázatot.

2. táblázat: A FVC éves csökkenési üteme (ml) az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatokban, valamint a vizsgálatok összesített adatai - kezelt betegek

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 és INPULSIS-2 Összesített	
	Placebo	Ofev Naponta kétszer 150 mg	Placebo	Ofev Napi kétszer 150 mg	Placebo	Ofev Napi kétszer 150 mg
Az elemzésbe bevont betegek száma	204	309	219	329	423	638
Az 52 hét során tapasztalt csökkenés aránya ¹ (SE)	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Összehasonlítás placebóhoz képest						
Eltérés ¹		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-érték		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

¹ Random koefficiens regressziós modell alapján meghatározva.

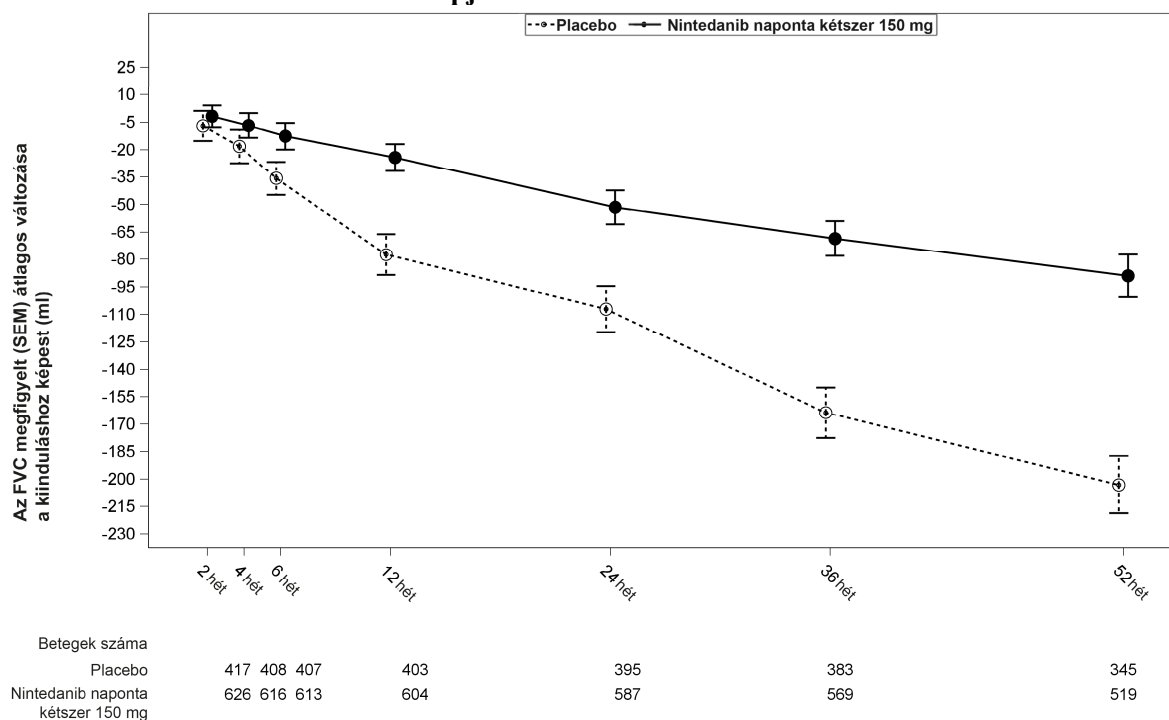
CI: konfidencia-intervallum

A nintedanib FVC éves csökkenési ütemét mérséklő hatásának erőteljességét az összes előre meghatározott szenzitív elemzésben igazolták. Az elsődleges elemzés során azoknál a betegeknél,

akiknél hiányoztak adatok, azt feltételezték, hogy a FVC utolsó mért adat utáni csökkenése az azonos kezelési csoportban lévő többi betegéhez hasonló mértékű. Egy szenzitivitási elemzésben, melynek során az 52. héten hiányos adatokkal rendelkező betegeknek azt feltételezték, hogy a FVC utolsó mért adat utáni csökkenése az összes placebóval kezelt betegnél bekövetkező csökkenéssel azonos mértékű, a csökkenés éves ütemének nintedanib és placebo közti korrigált különbsége 113,9 ml/év (95%-os CI: 69,2, 158,5) volt az INPULSIS-1 és 83,3 ml/év (95%-os CI: 37,6, 129,0) az INPULSIS-2 vizsgálatban.

Ezen kívül egyéb légzésfunkciós végpontokra, például a FVC-ban a kiinduláshoz képest az 52. hétre bekövetkezett változásra, valamint a FVC rezponder elemzésekre gyakorolt hasonló hatásokat figyeltek meg, további bizonyítékokat szolgáltatva a nintedanibnak a betegség progresszióját lassító hatásáról. Lásd az 1. ábrát a kiindulási állapothoz képest tapasztalt változás alakulását illetően a két kezelési csoportban, az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatok összesített elemzése alapján.

1. ábra: A FVC-ban a kiindulási értékhez képest megfigyelt átlagos (standard hiba) változás (ml) az idő függvényében az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatok összesített adatai alapján



bid = naponta kétszer

FVC rezponder elemzés

Az FVC alapján rezponder betegek - definíció szerint akiknél a FVC várt %-os értékében bekövetkező csökkenés nem nagyobb mint 5% (IPF-ban a mortalitás kockázatnövekedését jelző küszöbérték) - aránya mindkét INPULSIS-vizsgálatban szignifikánsan magasabb volt a nintedanib-csoportban, mint a placebo-csoportban. Hasonló eredményeket figyeltek meg a konzervatív 10%-os küszöbértéket alkalmazó elemzésekben. Az egyes vizsgálatok eredményeit és az összesített vizsgálati eredményeket illetően lásd a 3. táblázatot.

3. táblázat: Az FVC reszponderek aránya az 52. héten az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatokban, valamint a vizsgálatok összesített adatai - kezelt betegek

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 és INPULSIS-2 összesített	
	Placebo	Ofev Napi kétszer 150 mg	Placebo	Ofev Napi kétszer 150 mg	Placebo	Ofev Napi kétszer 150 mg
Az elemzésbe bevont betegek száma	204	309	219	329	423	638
5%-os küszöbérték						
Az FVC-reszponderek ¹ száma (%)	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Összehasonlítás placebóhoz képest						
Esélyhányados		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-érték ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10%-os küszöbérték						
Az FVC-reszponderek ¹ száma (%)	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Összehasonlítás placebóhoz képest						
Esélyhányados		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-érték ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Reszponderek azok a betegek, akiknél a FVC %-os értékében bekövetkező abszolút csökkenés nem nagyobb mint 5% vagy nem nagyobb mint 10%, a küszöbértéktől függően, és a FVC értékelését az 52. héten elvégezve.

² Logisztikus regresszió alapján.

A progresszióig ($\geq 10\%$ -os abszolút csökkenés a várt érték %-ában kifejezett FVC-ban vagy elhalálózás) eltelt idő

A progresszió kockázata mindkét INPULSIS-vizsgálatban statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a nintendanibbal kezelt betegeknél, mint a placebóval kezeltéknél. Az összesített elemzésben a relatív házard (HR) 0,60 volt, ami placebóhoz képest a progresszió kockázatának 40%-os csökkenését jelzi a nintendanibbal kezelt betegeknél.

4. táblázat: Az 52 hét során a várt FEV százalékos értékében bekövetkező, legalább 10%-os abszolút csökkenést elérő vagy elhalálozó betegek gyakorisága, valamint az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatban a progresszióig eltelt idő elemzése, illetve a vizsgálatok összesített adatai - kezelt betegek

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 és INPULSIS-2 összesített	
	Placebo	Ofev Napi kétszer 150 mg	Placebo	Ofev Napi kétszer 150 mg	Placebo	Ofev Napi kétszer 150 mg
Veszélyeztetett betegek száma	204	309	219	329	423	638
Nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek, N (%)	83 (40.7)	75 (24.3)	92 (42.0)	98 (29.8)	175 (41.4)	173 (27.1)
Összehasonlítás placebóhoz képest ¹						
p-érték ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Relatív hazard ³		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ 372 napig (52 hét + 7 nap ráhagyás) gyűjtött adatokon alapul.

² Lograng-próbán alapul.

³ Cox-féle regressziós modellen alapul.

Az SGRQ összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkezett változás

Az egészséggel összefüggő életminőséget (health related quality of life, HRQoL) mérő SGRQ összpontszámot az 52. héten elemezték. Az INPULSIS-2 vizsgálatban a placebót kapó betegek esetében nagyobb volt a SGRQ összpontszámában a kiindulási értékhez képest bekövetkezett növekedés, mint a napi kétszer 150 mg nintedanibbal kezelt betegeknél. A HRQoL hanyatlása kisebb mértékű volt a nintedanib-csoportban. A kezelési csoportok közötti különbség statisztikailag szignifikáns volt (-2,69; 95% CI: -4,95, -0,43; p = 0,0197).

Az INPULSIS-1 vizsgálatban az SGRQ összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkezett emelkedés hasonló volt a nintedanib- és a placebo-csoportban (a kezelési csoportok közötti különbség: -0,05; 95% CI: -2,50, 2,40; p = 0,9657). Az INPULSIS-vizsgálatok összesített elemzésében az SGRQ összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkezett becsült átlagos változás kisebb mértékű volt a nintedanib-csoportban (3,53), mint a placebo-csoportban (4,96), a két kezelési csoport közötti különbség -1,43 volt (95% CI: -3,09, 0,23; p = 0,0923). A nintedanib egészséggel összefüggő életminőségre gyakorolt hatása az SGRQ összpontszám alapján mérve összességében csekély, és a placebóhoz képest kisebb mértékű rosszabbodást jelez.

Az első akut IPF exacerbációig eltelt idő

Az INPULSIS-2 vizsgálatban az első akut IPF exacerbáció kockázata az 52 hét alatt szignifikánsan alacsonyabb volt a nintedanibbal kezelt betegeknél, mint a placebót kapó betegeknél, míg az INPULSIS-1 vizsgálatban nem volt különbség a kezelési csoportok között. Az INPULSIS vizsgálatok összesített elemzésében az első akut exacerbáció számszerűen alacsonyabb kockázatát figyelték meg a nintedanibbal kezelt betegeknél, mint a placebót kapó betegeknél. Az egyes vizsgálatok eredményeit és az összesített vizsgálati eredményeket illetően lásd az 5. táblázatot.

5. táblázat: Az 52 hét során akut IPF exacerbációt mutató betegek előfordulási gyakorisága és az első exacerbációig eltelt idő elemzése a vizsgáló által az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatban jelentett események, illetve a vizsgálatok összesített adatai alapján - kezelt betegek

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 és INPULSIS-2 összesített	
	Placebo	Ofev Napi kétszer 150 mg	Placebo	Ofev Napi kétszer 150 mg	Placebo	Ofev Napi kétszer 150 mg
Veszélyeztetett betegek száma	204	309	219	329	423	638
Nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Összehasonlítás placebóhoz képest ¹						
p-érték ²		0,6728		0,0050		0,0823
Relatív házard ³		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ 372 napig (52 hét + 7 nap ráhagyás) gyűjtött adatokon alapul.

² Lograng-próbán alapul.

³ Cox-féle regressziós modellen alapul.

Minden akut IPF-exacerbáció típusú nemkívánatos eseményt maszkolt adatokkal dolgozó értékelő bizottság bíralt el. Az első „igazolt” vagy „feltételezett”, pozitívan elbíralt akut IPF-exacerbációig eltelt idő előre meghatározott szenzitivitási elemzését az összesített adatokon végezték el. Az 52 héten belül legalább 1 pozitívan elbíralt exacerbációval rendelkező betegek előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt a nintedanib-csoportban (a betegek 1,9%-a), mint a placebo-csoportban (a betegek 5,7%-a). A pozitívan elbíralt exacerbáció típusú eseményekig eltelt idő elemzése az összesített adatok alapján 0,32-os relatív házardot (hazard ratio, HR) eredményezett (95% CI: 0,16, 0,65; p = 0,0010). Ez azt jelzi, hogy az első pozitívan elbíralt akut IPF-exacerbáció kockázata bármely időpontban statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a nintedanib-csoportban, mint a placebo-csoportban.

Túlélési elemzés

Az INPULSIS-vizsgálatok túlélési adatainak előre meghatározott összesített elemzésében az 52 hét alatti öszsmortalitás alacsonyabb volt a nintedanib-csoportban (5,5%), mint a placebo-csoportban (7,8%). A halálozásig eltelt idő elemzése 0,70-os HR-t eredményezett (95% CI: 0,43, 1,12; p = 0,1399). Az összes túlélési végpont (például a kezelés alatti mortalitás és a légzőszervi okból bekövetkező mortalitás) eredménye következetes számszerű különbséget mutatott a nintedanib javára.

6. táblázat: Az 52 hét alatti összhalálozás az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatokban, valamint a vizsgálatok összesített adatai - kezelt betegek

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 és INPULSIS-2 összesített	
	Placebo	Ofev Napi kétszer 150 mg	Placebo	Ofev Napi kétszer 150 mg	Placebo	Ofev Napi kétszer 150 mg
Kockázatnak kitett betegek száma	204	309	219	329	423	638
Nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Összehasonlítás placebóhoz képest ¹						
p-érték ²		0,2880		0,2995		0,1399
Relatív hazard ³		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ 372 napig (52 hét + 7 nap ráhagyás) gyűjtött adatokon alapul.

² Lograng-próbán alapul.

³ Cox-féle regressziós modellen alapul.

Alátámasztó bizonyítékok a II. fázisú vizsgálatból (1199,30), napi kétszer 150 mg Ofev alkalmazásával kapott eredmények

A hatásosság további bizonyítékát a II. fázisú, randomizált, kettős-vak, placebo-kontrollos, dóziskereső vizsgálat szolgáltatta, amely napi kétszer 150 mg nintedanib dóziscsoportot is magában foglalt.

A primer végpont, a FVC-ban 52 hét alatt bekövetkező csökkenés üteme alacsonyabb volt a nintedanib-karon (-0,060 l/év, N=84), mint a placebo-karon (-0,190 l/év, N=83). A kezelési csoportok közötti becsült különbség 0,131 l/év volt (95% CI: 0,027, 0,235). A kezelési csoportok közötti különbség elérte a statisztikai szignifikancia névleges értékét (p = 0,0136).

Az SGRQ összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkező becsült átlagos változás 5,46 volt a placebo esetében, ami az egészséggel összefüggő életminőség romlását jelzi, és -0,66 volt a nintedanib esetében, ami az egészséggel összefüggő életminőség stagnálását jelzi. A nintedanib placebóval való összehasonlításának becsült átlagos különbsége -6,12 volt (95% CI: -10,57, -1,67; p = 0,0071).

Az 52 hét során akut IPF-exacerbációt mutató betegek száma alacsonyabb volt a nintedanib-csoportban (2,3%, N=86), mint a placebo-csoportban (13,8%, N=87). A nintedanib placebóhoz viszonyított becsült relatív hazard értéke 0,16 volt (95% CI: 0,04, 0,71; p = 0,0054).

A IV. fázisú INJOURNEY elnevezésű, napi 2×150 mg Ofev és hozzáadott pirfenidon 12 héten át történő alkalmazásával végzett vizsgálatból származó további adatok:

A nintedanib és pirfenidon egyidejű alkalmazását egy korai fázisú, nyílt, randomizált, vizsgálatban értékelték, amelyben 105 beteg részvételével 12 héten át napi 2×150 mg és pirfenidon (napi 3×801 mg-ig emelve) kombinációját hasonlították össze az önmagában adott napi 2×150 mg nintedanibbal. Az elsődleges végpont a gasztrointesztinális nemkívánatos eseményeket tapasztaló betegek százalékos aránya volt a kiindulástól számított 12. héten. A gastrointesztinális nemkívánatos események gyakoriak voltak, és az egyes elemei korábban leírt biztonságossági profiljával egyezést mutattak. A hasmenés, hányinger és hányás voltak a leggyakoribb nemkívánatos események. A nintedanib és pirfenidon kombináció esetén 20 (37,7%) betegnél hasmenés, 22 (41,5%) betegnél hányinger és 15 (28,3%) betegnél hányás fordult elő, míg az önmagában adott nintedanib esetén 16 (31,4%) betegnél fordult elő hasmenés, 6 (11,8%) betegnél hányinger és 6 (11,8%) betegnél hányás. Az FVC kiindulási állapottól a 12. hétig tapasztalt abszolút változásainak középértéke (standard hibával) -13,3 (17,4) ml volt a nintedanib és pirfenidon együttes adásakor (n=48), míg -40,9 (31,4) ml volt a csak nintedanibbal kezeltéknél (n=44).

QT-intervallum

Egy vesesejtes carcinómában szenvedő betegek bevonásával végzett célzott vizsgálatban a QT/QTc méréseket rögzítették, és kimutatták, hogy a nintedanib egyszeri 200 mg-os orális dózisa, valamint a 15 napon át, naponta kétszer alkalmazott 200 mg-os ismételt orális dózisa nem nyújtják meg a QTcF-intervallumot.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál eltekint az Ofev vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől IPF-ban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A nintedanib lágy zselatin kapszula formájában, étkezés után, szájon át bevéve körülbelül 2-4 óra elteltével érte el maximális plazmakoncentrációját (tartomány: 0,5-8 óra). Egészséges önkénteseknél a 100 mg-os adag abszolút biohasznosulása 4,69% volt (90%-os CI: 3,615-6,078). A felszívódást és a biohasznosulást transzporter hatások és jelentős first-pass metabolizmus csökkenti. A nintedanib-expozíció növekedése dózisarányosságot mutatott (dózistartomány 50-450 mg naponta egyszer és 150-300 mg naponta kétszer). A dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció legkésőbb az adagolástól számított egy héten belül kialakult.

Táplálékbevitelt követően a nintedanib expozíciója körülbelül 20%-kal nőtt az éhgyomri állapotban történő alkalmazáshoz képest (CI: 95,3-152,5%), és a felszívódás elhúzódott (medián t_{max} éhgyomri állapotban: 2,00 óra; étkezés után: 3,98 óra).

Eloszlás

A nintedanib legalább bifázisos diszpozíciós kinetikát követ. Intravénás infúzió után magas eloszlási térfogatot (V_{ss} : 1050 l, 45,0% gCV) figyeltek meg.

A nintedanib *in vitro* fehérjekötődése humán plazmában magas volt, 97,8%-os kötött frakcióval. A szérum albumin tekinthető a legfőbb kötőfehérjének. A nintedanib inkább a plazmában oszlik el, a vér-plazma eloszlási arány 0,869.

Biotranszformáció

A nintedanib esetében a fő metabolikus reakció az észterázok általi hidrolitikus hasítás, amely a BIBF 1202 szabad sav molekularészt eredményezi. A BIBF 1202-t ezt követően az uridin 5'-difoszfo-glükuronoziltranszferáz enzimek (UGT-enzimek) – vagyis az UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 és UGT 1A10 – BIBF 1202 glükuroniddá alakítják át.

A nintedanib biotranszformációjáért csak kis mértékben felelősek a CYP-enzimek, közülük elsősorban a CYP 3A4 enzim vesz részt a biotranszformációban. A fő CYP-függő metabolitot humán ADME (felszívódás, eloszlás, biotranszformáció, elimináció)-vizsgálatban nem lehetett kimutatni a plazmában. *In vitro* a CYP-függő metabolizmus 5%-ot, ezzel szemben az észterek általi hasítás körülbelül 25%-ot tett ki. Preklinikai vizsgálatokban a nintedanib, a BIBF 1202 és a BIBF 1202 glükuronid nem gátolta, illetve nem is indukálta a CYP-enzimeket. A nintedanib és a CYP-szubsztrátok, CYP-inhibitorok, illetve CYP-induktorok között ezért nem várhatók gyógyszerkölsönhatások.

Elimináció

Intravénás infúziót követően a teljes plazma clearance magas volt (CL: 1390 ml/perc; 28,8% gCV). A gyógyszer változatlan hatóanyagának 48 órán belüli, vizelettel történő kiválasztódása az adag kb. 0,05%-a (31,5% gCV) volt orális, és az adag kb. 1,4%-a (24,2% gCV) intravénás beadást követően; a renális clearance 20 ml/perc (32,6% gCV) volt. [^{14}C] nintedanib orális alkalmazását követően a gyógyszerrel összefüggő radioaktivitás kiválasztódásának fő útja a széklettel/epével történő kiválasztódás volt (az adag 93,4%-a; 2,61% gCV). A renális excretio kis mértékben (az adag 0,649%-a, 26,3% gCV) járult hozzá a teljes clearance-hez. A teljes visszanyerési folyamat az adag beadásától

számított 4 napon belül volt befejezettnek (90% felettinek) tekinthető. A nintedanib terminális felezési ideje 10 és 15 óra között volt (gCV % kb. 50%).

Linearitás/nem-linearitás

A nintedanib farmakokinetikája (PK) az idő függvényében lineárisnak tekinthető (vagyis az egyszeri adagra vonatkozó adatok az ismételt adagokra vonatkozó adatokból extrapolálhatóak). Ismételt alkalmazáskor a C_{max} esetében 1,04-szoros, az AUC_t esetében pedig 1,38-szoros volt az akkumuláció. A nintedanib mélyponti koncentrációi több mint egy éven át állandóak maradtak.

Transzport

A nintedanib a P-gp szubsztrátja. A nintedanib ezen transzporterrel mutatott interakciós potenciálját illetően lásd a 4.5 pontot. A nintedanibról *in vitro* kimutatták, hogy nem szubsztrátja, illetve nem inhibitora az OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 vagy MRP-2 transzportereknek. A nintedanib a BCRP-nek sem szubsztrátja. *In vitro* csak az OCT-1-re, BCRP-re, és P-gp-re gyakorolt gyenge gátló hatást figyeltek meg, amelynek klinikai jelentősége vélhetően csekély. Ugyanez vonatkozik a nintedanib OCT-1 szubsztrátként való viselkedésére.

Különleges betegcsoportokban végzett populációs farmakokinetikai elemzés

A nintedanib farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak voltak egészséges önkénteseknél, IPF-ban szenvedő betegeknek és rákos betegeknek. Egy IPF-ban és nem kissejtes tüdőcarcinómában (non small cell lung cancer, NSCLC) szenvedő betegek bevonásával (N=1191) végzett populációs farmakokinetikai elemzés és leíró jellegű vizsgálatok eredményei alapján a nintedanib-expozíciót nem befolyásolta a nem (testtömegre korrigálva), az enyhe és közepes fokú veseműködési zavar (a kreatinin-clearance alapján meghatározva), az alkoholfogyasztás és a P-gp genotípus.

Populációs farmakokinetikai elemzések a nintedanib-expozícióra gyakorolt közepes mértékű hatásokat mutattak az életkortól, a testtömegetől és az etnikai hovatartozástól függően (lásd alább). Az expozícióban megfigyelt nagymértékű egyének közötti változatosság alapján ezek a hatások nem tekinthetők klinikailag jelentősnek (lásd 4.4 pont).

Életkor

A nintedanib-expozíció az életkorral lineárisan növekedett. Az $AUC_{\tau,ss}$ 45 éves betegek esetében 16%-kal csökkent, míg 76 éves betegek esetében 13%-kal nőtt a 62 éves medián életkorú betegekhez képest. Az elemzés által lefedett életkortartomány 29-től 85 évig terjedt. A populációnak körülbelül 5%-a volt 75 évesnél idősebb. Egy populációs farmakokinetikai modell alapján 75 éves és idősebb betegeknek a nintedanib-expozíció körülbelül 20-25%-os növekedését figyelték meg a 65 év alatti betegekhez képest.

Gyermekeknek nem végeztek vizsgálatokat.

Testtömeg

A testtömeg és a nintedanib-expozíció között fordított arányosságot figyeltek meg. Az $AUC_{\tau,ss}$ 50 kg-os betegek (5. percentilis) esetében 25%-kal nőtt, míg 100 kg-os betegek esetében (95. percentilis) 19%-kal csökkent a 71,5 kg-os medián testtömegű betegekhez képest.

Etnikai csoportok

A nintedanib-expozíció középértéke kínai, tajvani és indiai betegek esetében 33–50%-kal, japán betegek esetén 16%-kal magasabb volt, míg koreaiaknál 16–22%-kal alacsonyabb volt a fehér bőrű betegekhez képest (testtömegre korrigálva). A fekete bőrű egyénektől származó adatok nagyon korlátozottak, de ugyanabba a tartományba esnek, mint a fehér bőrű betegeké.

Májkárosodás

Egy erre a célra kialakított, egyszeri adaggal végzett I. fázisú vizsgálatban egészséges egyénekekkel összehasonlítva a nintedanib C_{max} és AUC -értékeken alapuló expozíciója 2,2-szer nagyobb volt az enyhe májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh A stádium; 90%-os konfidenciaintervallum 1,3–3,7 a C_{max} esetén míg 1,2–3,8 az AUC esetén). Egészséges önkéntesekkel összehasonlítva a közepes mértékű (Child-Pugh B stádiumú) májkárosodásban szenvedő önkénteseknél

a C_{max} AUC-értékeken alapuló expozíció 7,6-szor (90%-os konfidenciaintervallum 4,4–13,2 a C_{max} esetén) és 8,7-szer nagyobb volt (90%-os konfidenciaintervallum 5,7–13,1 az AUC esetén). Súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak.

Együttes kezelés pifenedonnal

Egy dedikált farmakokinetikai vizsgálatban a nintedanib és a pirfenidon egyidejű alkalmazását értékelték IPF-es betegek körében. Az 1. csoportban 1x150 mg nintedanibot kaptak a betegek a pirfenidon dózisának napi 3x801 mg-ra, dinamikus egyensúlyi állapotra történő emelése előtt és után (N=20 kezelt beteg). A 2. csoportban napi 3x801 mg, dinamikus egyensúlyi állapotnak megfelelő pirfenidon kezelést kaptak és farmakokinetikai elemzésen estek át legalább 7 nappal a napi 2x150 mg nintedanibbal történő egyidejű kezelés (N=17 kezelt beteg) előtt és után. Az 1. csoportban a nintedanib C_{max} -értékek arányainak korrigált mértani középértéke (90% konfidenciaintervallummal (CI)) 93% (57% - 151%) volt, a nintedanib AUC_{0-tz} értékeinek esetében pedig 96% (70% - 131%) (n=12 az intraindividuális összehasonlításban). A 2. csoportban a pirfenidon $C_{max,ss}$ -értékek arányainak korrigált mértani középértéke (90% CI) 97% (86% - 110%), a pirfenidon $AUC_{\tau,ss}$ -értékeinek esetében pedig 95% (86% - 106%) (n=12 az intraindividuális összehasonlításban).

Ezen eredmények alapján nincs bizonyíték számottevő farmakokinetikai gyógyszer– kölcsönhatásra a kombinációban alkalmazott nintedanib és pirfenidon között (lásd 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Általános toxikológia

Patkányoknál és egereknél egyszeri adaggal végzett toxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a nintedanib akut toxicitási potenciálja alacsony. Patkányoknál végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok során a mellékhatások (például az epiphysis fugák megvastagodása, a metszőfogak elváltozásai) többnyire a nintedanib hatásmechanizmusával (vagyis a VEGFR-2 gátlásával) álltak összefüggésben. Ezek az elváltozások más VEGFR-2 gátlók alkalmazása kapcsán is ismertek, és a gyógyszercsoportra jellemző hatásoknak tekinthetők.

A hasmenést és hányást csökkent táplálékbevitel kísérte, és nem rágcsálókkal végzett toxicitási vizsgálatokban a testtömeg csökkenését figyelték meg.

Patkányoknál, kutyáknál és Cynomolgus majmokban májenzimszint-emelkedés nem volt igazolható. Nem súlyos mellékhatás, például hasmenés következményeként fellépő enyhe fokú májenzimszint-emelkedést csak Rhesus majmokban figyeltek meg.

Reprodukciós toxicitás

Patkányoknál embriofötális letalitást és teratogén hatásokat figyeltek meg a naponta kétszer 150 mg-os maximálisan ajánlott humán dózis (MRHD) melletti humán expozíciónál alacsonyabb expozíciós szintek mellett. Az axialis vázrendszer fejlődésére és a nagy artériák fejlődésére gyakorolt hatásokat szintén észleltek szubterápiás expozíciós szintek mellett.

Nyulaknál az MRHD mellett létrejövönél körülbelül 3-szor magasabb expozíció mellett embriofötális letalitást és teratogén hatásokat figyeltek meg, de a napi kétszer 150 mg-os MRHD mellett létrejövönél alacsonyabb expozíció mellett az axiális vázrendszer és a szív embriofötális fejlődésére gyakorolt nem egyértelmű hatásokat észleltek.

Egy patkányoknál végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban az MRHD mellett létrejövönél alacsonyabb expozíció mellett a pre- és postnatalis fejlődésére gyakorolt hatásokat figyeltek meg.

Patkányoknál a hímek nemzőképességének, valamint a korai embrionális fejlődésnek az implantációig terjedő vizsgálata nem tárt fel a hímek genitális traktusára és a hímek nemzőképességére gyakorolt hatást.

Patkányoknál az izotóppal jelölt nintedanib és/vagy metabolitjai kis mennyiségben kiválasztódtak az állat tejébe (a beadott dózis $\leq 0,5\%$ -a).

2 éves, egeren és patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatok alapján nincs bizonyíték a nintedanib karcinogén potenciáljára.

Genotoxicitási vizsgálatok a nintedanib esetében nem jeleztek mutagén potenciált.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma:

közepes lánchosszúságú trigliceridek
szilárd zsír
lecitin (szója) (E322)

Kapszulahéj

zselatin
glicerin (85%)
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)

Jelölőfesték:

sellak máz
vörös vas-oxid (E172)
propilén-glikol (E1520)

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az Ofev 100 mg lágy kapszula/Ofev 150 mg lágy kapszula a következő kiszerelésekben kapható:

- 30 x 1 db lágy kapszula perforált alumínium/alumínium egyadagos buboréksomagolásban
- 60 x 1 db lágy kapszula perforált alumínium/alumínium egyadagos buboréksomagolásban

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/14/979/001
EU/1/14/979/002
EU/1/14/979/003
EU/1/14/979/004

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. január 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ofev 100 mg lágy kapszula
nintedanib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg nintedanib kapszulánként (eszilát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 x 1 db lágy kapszula
60 x 1 db lágy kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ofev 100 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ofev 150 mg lágy kapszula
nintedanib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg nintedanib kapszulánként (eszilát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 x 1 db lágy kapszula
60 x 1 db lágy kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazás.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25°C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Ofev 150 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC: {szám} [termékkód]
SN: {szám} [sorozatszám]
NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Buborécsomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ofev 100 mg kapszula
nintedanib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (logó)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Használat előtt ne nyissa fel.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

Buboréksomagolás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ofev 150 mg kapszula
nintedanib

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Boehringer Ingelheim (logó)

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Használat előtt ne nyissa fel.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Ofev 100 mg lágy kapszula Nintedanib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ofev és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ofev szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Ofevet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ofevet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ofev és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ofev a nintedanib nevű hatóanyagot tartalmazza, amelyet ismeretlen eredetű (idiopátiás) tüdőfibrózis (IPF) kezelésére alkalmaznak.

Az IPF olyan betegség, amelyben a tüdőszövet megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik. Ennek következtében a hegesedés csökkenti a tüdőből a véráramba történő oxigénszállítási képességet, és a beteg nehezen tud mély levegőt venni. Az Ofev segíti mérsékelni a tüdő hegesedését és merevvé válását.

2. Tudnivalók az Ofev szedése előtt

Ne szedje az Ofevet:

- ha allergiás a nintedanibra, a földimogyoróra, a szójára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Ofev szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha májproblémái vannak vagy voltak korábban bármikor,
- ha veseproblémái vannak vagy voltak korábban bármikor,
- ha vérárvadási zavarai vannak vagy voltak korábban bármikor,
- ha vérárvadásgátló gyógyszereket (például warfarint, fenprokumont vagy heparint) szed a vérrögképződés megelőzésének céljából,
- ha pírifenidont szed, mivel ez növelheti a hasmenés, hányinger, hányás és májproblémák kockázatát,

- ha szívproblémái vannak vagy voltak korábban bármikor (például szívroham),
- ha a közelmúltban műtéten esett át. A nintedanib befolyásolhatja a sebgyógyulást. Ezért az Ofev-kezelést műtét esetén általában leállítják egy időre. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mikor kezdheti újra a gyógyszer szedését.

Ezen információk alapján kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztethet, például ellenőrizheti májműködését. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a vizsgálatok eredményeit, és eldönti, hogy kaphatja-e az Ofevet.

A gyógyszer szedése során azonnal közölje kezelőorvosával,

- ha hasmenése jelentkezik. Fontos a hasmenés korai kezelése (lásd 4. pont);
- ha hány, vagy hányingere van;
- ha megmagyarázhatatlan tünetek jelentkeznek, például a bőr vagy a szemfehérje sárga elszíneződése (sárgaság), sötétbarna (teaszínű) vizelet, a has jobb felső részének fájdalma, a szokásosnál könnyebben jelentkező vérzés vagy véraláfutás, illetve fáradtság. Ezek súlyos májbetegségek tünetei lehetnek;
- ha erős hasi fájdalom van, láz, hidegrázás, hányinger, hányás jelentkezik, megkeményedik a hasfal vagy haspuffadás lép fel, mivel ezek a bélfal átlyukadásának („emésztőrendszeri perforációnak”) a tünetei lehetnek. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha korábban peptikus fekélye vagy divertikulózis (a vastagbél kiöblösödése) volt, illetve ha jelenleg gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel (úgynevezett nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel) (ezeket fájdalomcsillapításra és a duzzanat kezelésére alkalmazzák) vagy szteroidokkal (ezeket gyulladások és allergiák esetén alkalmazzák) kezelik, mivel ez növelheti ezt a kockázatot;
- ha valamelyik végtagjában fájdalom, duzzanat, vörösség, melegség jelentkezik, mivel ezek a vénák (a véregek egyik típusa) egyikében keletkezett vérrög tünetei lehetnek;
- ha mellkasában, tipikusan a test bal oldalán, nyomás vagy fájdalom, nyak-, állkapocs, váll- vagy karfájdalom, felgyorsult szívverés, légszomj, hányinger, hányás jelentkezik, mivel ez a szívroham tünete lehet;
- ha bármilyen nagyobb vérzése van.

Gyermekek és serdülők

Az Ofevet gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők nem szedhetik.

Egyéb gyógyszerek és az Ofev

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható készítményeket is.

Az Ofev kölcsönhatásba léphet bizonyos egyéb gyógyszerekkel. A következő gyógyszerek növelhetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal fokozhatják a mellékhatások kockázatát (lásd 4. pont):

- gombafertőzések kezelésre szolgáló gyógyszer (ketokonazol);
- bakteriális fertőzések kezelésre szolgáló gyógyszer (eritromicin);
- az immunrendszerre ható gyógyszer (ciklosporin).

A következő gyógyszerek csökkenthetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal csökkenthetik az Ofev hatásosságát:

- tüdőbaj kezelésére szolgáló antibiotikum (rifampicin);
- görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek (karbamazepin, fenitoin);
- depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény (lyukaslevelű orbáncfű).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség alatt ne szedje ezt a gyógyszert, mivel károsíthatja a méhében fejlődő magzatot, és születési rendellenességeket okozhat.

A fogamzóképes korban lévő nőknek az Ofev szedése alatt, valamint a kezelés abbahagyása után még legalább 3 hónapon át fogamzásgátló módszerek hatékony kombinációját kell alkalmazniuk, köztük második fogamzásgátló módszerként valamilyen mechanikus módszert. Kezelőorvosával meg kell beszélnie, hogy melyek az Ön számára legmegfelelőbb fogamzásgátló módszerek.

Ha az Ofev-kezelés alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Ofev-kezelés alatt ne szoptasson, mivel fennállhat az újszülött, illetve csecsemő károsodásának kockázata.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ofev kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha hányingere van.

Az Ofev szójalecitint tartalmaz.

Nem szedheti ezt a gyógyszert, ha allergiás a szójára vagy a földimogyoróra (lásd 2. pont).

3. Hogyan kell szedni az Ofevet?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az ajánlott adag egy 100 mg-os kapszula naponta kétszer (összesen napi 200 mg). A kapszulákat 12 órás különbséggel vegye be, minden nap nagyjából azonos időpontban, például egy kapszulát reggel és egy kapszulát este. Ez biztosítja, hogy a nintedanib folyamatosan állandó mennyiségben legyen jelen az Ön vérkeringésében. A kapszulát egészben nyelje le vízzel, és ne rágja szét, illetve ne törje össze a kapszulákat. A kapszulát étellel javasolt bevennie, vagyis étkezés közben vagy közvetlenül étkezés előtt vagy után.

Ne vegyen be többet az ajánlott adagnál, ami naponta két Ofev 100 mg kapszula!

Ha szervezete nem viseli jól a napi kétszer 100 mg Ofev kapszula ajánlott adagot (a lehetséges mellékhatásokat lásd a 4. pontban), akkor kezelőorvosa tanácsolhatja Önnek a gyógyszer szedésének abbahagyását. Ne csökkentse az adagot, illetve ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával!

Ha az előírtnál több Ofevet vett be

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni az Ofevet

Ne vegyen be egyszerre két kapszulát, ha elfelejtette bevenni a korábbi adagját. Vegye be az Ofev következő 100 mg-os adagját a kezelőorvosa, illetve gyógyszerésze által javasolt következő esedékes időpontban.

Ha idő előtt abbahagyja az Ofev szedését

Ne hagyja abba az Ofev szedését anélkül, hogy ezt először megbeszélne kezelőorvosával. Fontos, hogy minden nap bevegye a gyógyszert mindaddig, amíg kezelőorvosa rendeli Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Különösen figyeljen oda, ha a következő mellékhatások alakulnak ki Önnél az Ofev-kezelés alatt:

Hasmenés (*nagyon gyakori, 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet*):

A hasmenés kiszáradáshoz vezethet: ez folyadékvesztést és fontos sók (elektrolitok, például nátrium vagy kálium) vesztesét jelenti a szervezetből. A hasmenés első jeleinek észlelésekor bőségesen fogyasszon folyadékot, és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amint lehet, kezdjen el megfelelő hasmenés elleni kezelést, például loperamidot.

A gyógyszerrel végzett kezelés során a következő egyéb mellékhatásokat figyelték meg:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)

- hányinger;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- hányás;
- étvágytalanság;
- testtömeg-csökkenés
- vérzés
- kiütés

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Hasnyálmirigy-gyulladás
- súlyos májproblémák
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia)
- magas vérnyomás (hipertónia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti.
- viszketés
- szívroham

Nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- veseelégtelenség

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ofevet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az Ofev legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt észleli, hogy a kapszulákat tartalmazó buboréksomagolás kinyílt vagy egy kapszula eltört.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ofev?

- A készítmény hatóanyaga a nintedanib. 100 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).
- Egyéb összetevők:
A kapszula tartalma: Közepes lánchosszúságú trigliceridek, szilárd zsír, szójalecitin (E322)
Kapszulahéj: Zselatin, glicerin (85%), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172)
Jelölőfesték: Sellak máz, fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol (E1520)

Milyen az Ofev külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ofev 100 mg kapszula barack színű, átlátszatlan, hosszúkás, lágy zselatin kapszula, melynek egyik oldalára fekete színnel a Boehringer Ingelheim vállalat logója és a „100”-as szám van rányomtatva.

Az Ofev 100 mg kapszula kétféle kiszerezésben van forgalomban:

- 30 x 1 db lágy kapszula perforált alumínium/alumínium egyadagos buboréksomagolásban
- 60 x 1 db lágy kapszula perforált alumínium/alumínium egyadagos buboréksomagolásban

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Ofev 150 mg lágy kapszula Nintedanib

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ofev és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ofev szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Ofevet?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ofevet tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Ofev és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ofev a nintedanib nevű hatóanyagot tartalmazza, amelyet ismeretlen eredetű (idiopátiás) tüdőfibrózis (IPF) kezelésére alkalmaznak.

Az IPF olyan betegség, amelyben a tüdőszövet megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik. Ennek következtében a hegesedés csökkenti a tüdőből a véráramba történő oxigénszállítási képességet, és a beteg nehezen tud mély levegőt venni. Az Ofev segíti mérsékelni a tüdő hegesedését és merevvé válását.

2. Tudnivalók az Ofev szedése előtt

Ne szedje az Ofevet:

- ha allergiás a nintedanibra, a földimogyoróra, a szójára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Ofev szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha májproblémái vannak vagy voltak korábban bármikor,
- ha veseproblémái vannak vagy voltak korábban bármikor,
- ha vérárvadási zavarai vannak vagy voltak korábban bármikor,
- ha vérárvadásgátló gyógyszereket (például warfarint, fenpropikumont vagy heparint) szed a vérrögképződés megelőzésének céljából,
- ha pírifenidont szed, mivel ez növelheti a hasmenés, hányinger, hányás és májproblémák kockázatát

- ha szívproblémái vannak vagy voltak korábban bármikor (például szívroham),
- ha a közelmúltban műtéten esett át. A nintedanib befolyásolhatja a sebgyógyulást. Ezért az Ofev-kezelést műtét esetén általában leállítják egy időre. Kezelőorvosa fogja eldönteni, hogy mikor kezdheti újra a gyógyszer szedését.

Ezen információk alapján kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztethet, például ellenőrizheti májműködését. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a vizsgálatok eredményeit, és eldönti, hogy kaphatja-e az Ofevet.

A gyógyszer szedése során azonnal közölje kezelőorvosával,

- ha hasmenése jelentkezik. Fontos a hasmenés korai kezelése (lásd 4. pont);
- ha hány, vagy hányingere van;
- ha megmagyarázhatatlan tünetek jelentkeznek, például a bőr vagy a szemfehérje sárga elszíneződése (sárgaság), sötétbarna (teaszínű) vizelet, a has jobb felső részének fájdalma, a szokásosnál könnyebben jelentkező vérzés vagy véraláfutás, illetve fáradtság. Ezek súlyos májbetegségek tünetei lehetnek;
- ha erős hasi fájdalom van, láz, hidegrázás, hányinger, hányás jelentkezik, megkeményedik a hasfal vagy haspuffadás lép fel, mivel ezek a bélfal átlyukadásának („emésztőrendszeri perforációnak”) a tünetei lehetnek. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha korábban peptikus fekélye vagy divertikulózis (a vastagbél kiöblösödése) volt, illetve ha jelenleg gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel (úgynevezett nem szteroid gyulladáscsökkentő) (ezeket fájdalomcsillapításra és a duzzanat kezelésére alkalmazzák) vagy szteroidokkal (ezeket gyulladások és allergiák esetén alkalmazzák) kezelik, mivel ez növelheti ezt a kockázatot;
- ha valamelyik végtagjában fájdalom, duzzanat, vörösség, melegség jelentkezik, mivel ezek a vénák (a véregek egyik típusa) egyikében keletkezett vérrög tünetei lehetnek;
- ha mellkasában, tipikusan a test bal oldalán, nyomás vagy fájdalom, nyak-, állkapocs, váll- vagy karfájdalom, felgyorsult szívverés, légszomj, hányinger, hányás jelentkezik, mivel ez a szívroham tünete lehet;
- ha bármilyen nagyobb vérzése van.

Gyermekek és serdülők

Az Ofevet gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők nem szedhetik.

Egyéb gyógyszerek és az Ofev

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható készítményeket is.

Az Ofev kölcsönhatásba léphet bizonyos egyéb gyógyszerekkel. A következő gyógyszerek növelhetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal fokozhatják a mellékhatások kockázatát (lásd 4. pont):

- gombafertőzések kezelésre szolgáló gyógyszer (ketokonazol);
- bakteriális fertőzések kezelésre szolgáló gyógyszer (eritromicin);
- az immunrendszerre ható gyógyszer (ciklosporin).

A következő gyógyszerek csökkenthetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal csökkenthetik az Ofev hatásosságát:

- tüdőbaj kezelésére szolgáló antibiotikum (rifampicin);
- görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek (karbamazepin, fenitoin);
- depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény (lyukaslevelű orbáncfű).

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Terhesség alatt ne szedje ezt a gyógyszert, mivel károsíthatja a méhében fejlődő magzatot, és születési rendellenességeket okozhat.

A fogamzóképes korban lévő nőknek az Ofev szedése alatt, valamint a kezelés abbahagyása után még legalább 3 hónapon át fogamzásgátló módszerek hatékony kombinációját kell alkalmazniuk, köztük második fogamzásgátló módszerként valamilyen mechanikus módszert. Kezelőorvosával meg kell beszélnie, hogy melyek az Ön számára legmegfelelőbb fogamzásgátló módszerek. Ha az Ofev-kezelés alatt teherbe esik, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az Ofev-kezelés alatt ne szoptasson, mivel fennállhat az újszülött, illetve csecsemő károsodásának kockázata.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Ofev kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha hányingere van.

Az Ofev szójalecitint tartalmaz.

Nem szedheti ezt a gyógyszert, ha allergiás a szójára vagy a földimogyoróra (lásd 2. pont).

3. Hogyan kell szedni az Ofevet?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Az ajánlott adag egy 150 mg-os kapszula naponta kétszer (összesen napi 300 mg). A kapszulákat naponta kétszer, körülbelül 12 órás különbséggel vegye be, minden nap nagyjából azonos időpontban, például egy kapszulát reggel és egy kapszulát este. Ez biztosítja, hogy a nintedanib folyamatosan állandó mennyiségben legyen jelen az Ön vérkeringésében. A kapszulát egészben nyelje le vízzel, és ne rágja szét, illetve ne törje össze a kapszulákat. A kapszulát étellel javasolt bevennie, vagyis étkezés közben vagy közvetlenül étkezés előtt vagy után.

Ne vegyen be többet az ajánlott adagnál, ami naponta két Ofev 150 mg kapszula!

Ha szervezete nem viseli jól a napi kétszer 150 mg-os ajánlott adagot (a lehetséges mellékhatásokat lásd a 4. pontban), akkor kezelőorvosa csökkentheti az Ofev napi adagját. Ne csökkentse az adagot, illetve ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával!

Kezelőorvosa napi kétszer 100 mg-ra (összesen napi 200 mg) csökkentheti az Ön számára ajánlott adagot. Ebben az esetben kezelőorvosa az Ofev 100 mg kapszulát fogja felírni az Ön kezeléséhez. Amennyiben a napi adagját 200 mg/nap-ra csökkentették, akkor ne vegyen be többet az ajánlott adagnál, ami naponta két Ofev 100 mg kapszula.

Ha az előírtnál több Ofevet vett be

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

Ha elfelejtette bevenni az Ofevet

Ne vegyen be egyszerre két kapszulát, ha elfelejtette bevenni a korábbi adagját. Vegye be az Ofev következő 150 mg-os adagját a kezelőorvosa, illetve gyógyszerésze által javasolt következő esedékes időpontban.

Ha idő előtt abbahagyja az Ofev szedését

Ne hagyja abba az Ofev szedését anélkül, hogy ezt először megbeszélne kezelőorvosával. Fontos, hogy minden nap bevegye a gyógyszert mindaddig, amíg kezelőorvosa rendeli Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Különösen figyeljen oda, ha a következő mellékhatások alakulnak ki Önnél az Ofev-kezelés alatt:

Hasmenés (*nagyon gyakori, 10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet*):

A hasmenés kiszáradáshoz vezethet: ez folyadékvesztést és fontos sók (elektrolitok, például nátrium vagy kálium) vesztesét jelenti a szervezetből. A hasmenés első jeleinek észlelésekor bőségesen fogyasszon folyadékot, és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amint lehet, kezdjen el megfelelő hasmenés elleni kezelést, például loperamidot.

A gyógyszerrel végzett kezelés során a következő egyéb mellékhatásokat figyelték meg:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)

- hányinger;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

Gyakori mellékhatások (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- hányás;
- étvágytalanság;
- testtömeg-csökkenés
- vérzés
- kiütés.

Nem gyakori mellékhatások (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- Hasnyálmirigy-gyulladás
- súlyos májproblémák
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia)
- magas vérnyomás (hipertónia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti.
- viszketés
- szívroham

Nem ismert gyakoriságú (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- veseelégtelenség

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Ofevet tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buborékcsoomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az Ofev legfeljebb 25°C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt észleli, hogy a kapszulákat tartalmazó buboréksomagolás kinyílt vagy egy kapszula eltört.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Ofev?

- A készítmény hatóanyaga a nintedanib. 150 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).
- Egyéb összetevők:
A kapszula tartalma: Közepes lánchosszúságú trigliceridek, szilárd zsír, szójalecitin (E322)
- Kapszulahéj: Zselatin, glicerin (85%), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172)
- Jelölőfesték: Sellak máz, fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol (E1520)

Milyen az Ofev külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ofev 150 mg kapszula barna színű, átlátszatlan, hosszúkás, lágy zselatin kapszula, melynek egyik oldalára fekete színnel a Boehringer Ingelheim vállalat logója és a „150”-es szám van rányomtatva.

Az Ofev 150 mg kapszula kétféle kiszerezésben van forgalomban:

- 30 x 1 db lágy kapszula perforált alumínium/alumínium egyadagos buboréksomagolásban
- 60 x 1 db lágy kapszula perforált alumínium/alumínium egyadagos buboréksomagolásban

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.