

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ofev 100 mg lágy kapszula

Ofev 150 mg lágy kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Ofev 100 mg lágy kapszula

100 mg nintedanibot tartalmaz lágy kapszulánként (eszilát formájában)

Ismert hatású segédanyag

1,2 mg szójalecitint tartalmaz 100 mg-os lágy kapszulánként.

Ofev 150 mg lágy kapszula

150 mg nintedanibot tartalmaz lágy kapszulánként (eszilát formájában)

Ismert hatású segédanyag

1,8 mg szójalecitint tartalmaz 150 mg-os lágy kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula (kapszula).

Ofev 100 mg lágy 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.

Ofev 150 mg lágy kapszula

Az Ofev 150 mg lágy 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 az idiopathiás pulmonalis fibrosis (IPF) kezelésére javallott felnőtteknél.

Az Ofev egyéb, progresszív, krónikus, fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek (ILD) kezelésére is javallott felnőtteknél (lásd 5.1 pont).

Az Ofev a szisztémás sclerosissal társuló interstitialis tüdőbetegség (SSc-ILD) kezelésére javallott felnőtteknél.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A kezelést olyan orvosnak kell elkezdenie, aki jártas a javallatokban szereplő betegségek terápiájában.

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 felfüggesztésére, 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. Ha a beteg nem tolerálja a napi kétszeri 100 mg-ot, akkor az Ofev-kezelést le kell állítani.

Ha a megfelelő szupportív ellátás ellenére (beleértve a hányáscsillapító kezelést) a hasmenés, hányinger és/vagy hányás tartósan fennáll, szükség lehet az adag csökkentésére vagy a kezelés felfüggesztésére. Az Ofev-kezelés csökkentett adaggal (naponta kétszer 100 mg) vagy teljes adaggal (naponta kétszer 150 mg) kezdhető újra. A tüneti kezelés ellenére fennálló tartós, súlyos hasmenés, hányinger és/vagy hányás esetén az Ofev-kezelést abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Ha a kezelést az aszpartát-aminotranszferáz (GOT vagy AST) vagy az alanin-aminotranszferáz (GTP vagy 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, ami a későbbiekben a teljes adagra (napi kétszer 150 mg) emelhető (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Különleges betegcsoportok

Idősek (≥ 65 évesek)

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

Vesekárosodás

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén nincs szükség a kezdő adag módosítására. A nintedanib biztonságosságát, hatásosságát és farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) nem vizsgálták.

Májkárosodás

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 leállítása. 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 és serdülők 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. A kapszulát nem szabad felnyitni, illetve nem szabad őrötni. (lásd 6.6 pont).

4.3 Ellenjavallatok

- Terhesség (lásd 4.6 pont);
- A nintedanibbal, földimogyoróval, illetve szójával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Gastrointestinalis betegségek és tünetek

Hasmenés

A klinikai vizsgálatokban (lásd 5.1 pont) a hasmenés volt a leggyakoribb gastrointestinalis mellékhatás (lásd 4.8 pont). A legtöbb betegnél ez a mellékhatás enyhe vagy közepes intenzitású volt, és a kezelés első 3 hónapjában jelentkezett.

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 kell kezelni, és szükségessé válhat az adag csökkentése vagy 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 klinikai vizsgálatokban a hányinger a betegek legfeljebb 2,1%-ánál vezetett az Ofev-kezelés abbahagyásához, míg a hányás miatt a betegeknek legfeljebb 1,4%-a hagyta abba az Ofev-kezelést.

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 betegeknek ezért nem javasolt (lásd 4.2 pont). A nagyobb mértékű expozíció miatt enyhe (Child-Pugh A stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknek nagyobb lehet a mellékhatások 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 során, 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 kontrollvizsgálatokor), illetve klinikailag indokolt esetben szükséges.

A májenzimek (GOT (ASAT), GTP (ALAT) alkalikus foszfatáz (ALKP)-szint a vérben, gamma-glutamil-transzferáz [GGT], lásd 4.8 pont) 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 (GOT vagy GTP) 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 megfontolandó a terápia módosítása (lásd 4.2 pont: Dózismódosítások).

Vérzés

A vascularis endothelialis növekedési faktor receptor (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) gátlása fokozott vérzési kockázattal járhat.

Azokat a betegeket, akiknél ismertén fennállt a vérzés kockázata – beleértve az öröklött vérzési hajlammal rendelkező betegeket vagy teljes adagban antikoaguláns kezelésben részesülő betegeket –, nem vonták be a klinikai 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.

Artériás thromboemboliás események

A közelmúltban myocardialis infarctuson vagy stroke-on átesett betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból.

A klinikai vizsgálatokban artériás thromboemboliás eseményről ritkán számoltak be (Ofev esetén 2,5%, a placebo esetén 0,7% az INPULSIS vizsgálatban; Ofevnél: 0,9%, a placebónál: 0,9% az INBUILD vizsgálatnál; a SENSICIS vizsgálatban Ofev esetén: 0,7% a placebóval: 0,7%). Az INPULSIS vizsgálatokban a betegek nagyobb százalékánál jelentkezett myocardialis infarctus az Ofev-csoportban (1,6%) mint a placebo csoportban (0,5%), míg az ischaemiás szívbetegséget jelző mellékhatások előfordulása kiegyensúlyozott volt az Ofev- és a placebo csoportban. Az INBUILD vizsgálatban myocardialis infarctus alacsony gyakorisággal fordult elő: Ofevnél: 0,9%, a placebóval 0,9%. A SENSICIS vizsgálatban myocardialis infarctus alacsony gyakorisággal fordult elő a placebóval kezelt csoportban (0,7%), az Ofevvel kezelt csoportban pedig nem fordult elő. 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.

Aneurysma és arteria-dissectio

A VEGF-jelút gátlók alkalmazása a hipertóniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aeurysmák és/vagy arteria dissectiók kialakulását segítheti elő. Az Ofev-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint hipertónia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

Vénás thromboembolia

A klinikai 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 és ischaemiás colitis

A klinikai vizsgálatokban azoknak a betegeknek az aránya, akiknél perforatio alakult ki, legfeljebb 0,3% volt mindkét kezelési csoportban. A nintedanib hatásmechanizmusából eredően magasabb lehet a betegeknél a gastrointestinalis perforatio kockázata. A forgalomba hozatalt követően gastrointestinalis perforatio és ischaemiás colitis 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 vagy ischaemiás colitis alakul ki, végleg le kell állítani az Ofev-kezelést. Kivételes esetben az Ofev-kezelés az ischaemiás colitis teljes megszűnését követően, illetve a beteg állapotának és egyéb kockázati tényezőinek gondos felméréseivel újra bevezethető.

Nephrosishoz vezető tartományba eső proteinuria és thromboticus microangiopathia

Nagyon kevés olyan esetet jelentettek a forgalomba hozatalt követően, amelyben a proteinuria nephrosishoz vezető tartományba esett, vesefunkció károsodással vagy anélkül. Az egyedi esetek szövettani eredményei megfeleltek a glomerularis microangiopathiának, vesethrombosisra vagy a nélkül. Az Ofev kezelés megszakítását követően a tünetek megszűntek, néhány esetben a proteinuria megmaradt.

Azoknál a betegeknél, akiknél a nephrosis szindróma jelei vagy tünetek alakulnak ki, megfontolandó a kezelés megszakítása.

A VEGF (vascularis endothelialis growth faktor)-jelútgátlók alkalmazása thromboticus microangiopathiával (TMA) társul, a nintedanib alkalmazásakor is jelentettek néhány esetet. Ha nintedanibot kapó betegnél TMA-ra utaló laboratóriumi vagy klinikai leletet találnak, akkor a nintedanib kezelést abba kell hagyni, és a TMA-t alaposan ki kell vizsgálni.

Hypertonia

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

Pulmonalis hypertonia

A pulmonalis hypertóniában szenvedő betegek esetében az Ofev alkalmazásával kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre.

A jelentős mértékű pulmonalis hypertóniában szenvedő betegeket (szívindex ≤ 2 l/perc/m² vagy parenteralis epoprostenol/treprostinil terápiában részesülőket vagy szignifikáns jobbszívfél-elégtelenségben szenvedőket) kizárták az INBUILD és a SENCIS vizsgálatokból.

A súlyos pulmonalis hypertóniában szenvedő betegek nem kezelhetők Ofevvel. Az enyhe vagy közepesen súlyos pulmonalis hypertóniás betegeket javasolt szoros megfigyelés alatt tartani.

A sebgyógyulással kapcsolatos szövődmények

A klinikai 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 betegeknél. Ezen eredmények alapján nincs bizonyíték számottevő farmakokinetikai gyógyszer–kölsönhatásra a kombinációban alkalmazott nintedanib és pirfenidon között (lásd 5.2 pont). Mivel a két gyógyszer biztonságossági profilja hasonló, additív nemkívánatos reakciók,

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 alkalmazásakor olyan betegeknél, 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 ismert allergiás betegeknél a szójakészítményekkel szembeni súlyos reakciók fokozottabb kockázata áll fenn.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások 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 alkalmazáskor 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 betegeknél szorosan ellenőrizni kell a nintedanibbal szembeni toleranciát. A nemkívánatos reakciók 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 a közös 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 orális hormonális fogamzásgátlókkal való együttes alkalmazása nem befolyásolta jelentős mértékben az orális hormonális fogamzásgátlók farmakokinetikai tulajdonságait (lásd 5.2 pont).

A nintedanib együttes alkalmazása bosentannal nem okozott változást a nintedanib farmakokinetikájában (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korban lévő nők / fogamzásgátlás

A nintedanib emberben magzati károsodást okozhat (lásd 5.3 pont), ezért fel kell hívni a fogamzóképes korban lévő nők figyelmét arra, hogy az Ofev-kezelés alatt ne essenek teherbe, és hogy az Ofev-kezelés kezdetekor, alatt és az Ofev utolsó adagját követően legalább 3 hónapig nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. A nintedanib nem befolyásolta jelentősen az etinilösztradiol és a levonorgesztrel plazmaexpozícióját (lásd 5.2 pont). Az orális hormonális fogamzásgátlók hatásosságát ronthatja a hányás és/vagy a hasmenés, vagy egyéb olyan állapotok, amelyek befolyásolhatják a felszívódást. Azon nőknek, akik orális hormonális

fogamzásgátlást alkalmaznak és ilyen állapotokat tapasztalnak, azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak egy alternatív, nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert.

Terhesség

Az Ofev terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, de állatokon végzett preklinikai vizsgálatok a hatóanyag reprodukzív toxicitását igazolták (lásd 5.3 pont). Mivel a nintedanib emberben is magzati károsodást okozhat, terhesség alatt tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont), és terhességi tesztet kell végezni az Ofev-kezelés megkezdése előtt, valamint szükség esetén a kezelés során.

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, a kezelést le kell állítani, és tájékoztatni kell a beteget a lehetséges magzati kockázatról.

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 dózisnak (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 klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően 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 a 4.4 pontot.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az 1. táblázat adja meg a mellékhatások MedDRA szervrendszerenkénti (System Organ Class – SOC) összefoglalását és a gyakorisági kategóriákat az alábbi konvenció alapján: 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).

1. táblázat: A mellékhatások összefoglalása gyakorisági kategóriánként

| Szervrendszer előnyben részesített kifejezés | Gyakoriság | | |
|--|------------------------------------|---|--|
| | Idiopathiás pulmonalis fibrosis | Egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibrotizáló ILD | Szisztémás sclerosissal társuló intersticiális tüdőbetegség |
| Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek | | | |
| Thrombocytopenia | Nem gyakori | Nem gyakori | Nem gyakori |
| Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek | | | |
| Testtömegcsökkenés | Gyakori | Gyakori | Gyakori |
| Csökkent étvágy | Gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori |
| Dehydratio | Nem gyakori | Nem gyakori | Nem ismert |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | | | |
| Miokardiális infarktus | Nem gyakori | Nem gyakori | Nem ismert |
| Érbetegségek és tünetek | | | |
| Vérzés (lásd 4.4 pont) | Gyakori | Gyakori | Gyakori |
| Hypertonia | Nem gyakori | Gyakori | Gyakori |
| Aneurysma és arteria dissectio | Nem ismert | Nem ismert | Nem ismert |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | | | |
| Hasmenés | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Hányinger | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Hasi fájdalom | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Hányás | Gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Pancreatitis | Nem gyakori | Nem gyakori | Nem ismert |
| Colitis | Nem gyakori | Nem gyakori | Nem gyakori |
| Máj- és epebetegségek, illetve tünetek | | | |
| Gyógyszerindukált májkárosodás | Nem gyakori | Gyakori | Nem gyakori |
| Emelkedett májenzimszintek | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori | Nagyon gyakori |
| Emelkedett alanin- aminotranszferáz GTP (ALT) | Gyakori | Nagyon gyakori | Gyakori |
| Emelkedett aszpartát- aminotranszferáz GOT (AST) | Gyakori | Gyakori | Gyakori |
| Emelkedett gamma- glutamil-transzferáz (GGT) | Gyakori | Gyakori | Gyakori |
| Hyperbilirubinaemia | Nem gyakori | Nem gyakori | Nem ismert |
| Emelkedett alkalikusfoszfatáz (ALKP) szint a vérben | Nem gyakori | Gyakori | Gyakori |
| A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei | | | |
| Kiütés | Gyakori | Gyakori | Nem gyakori |
| Viszketés | Nem gyakori | Nem gyakori | Nem gyakori |
| Alopécia | Nem gyakori | Nem gyakori | Nem ismert |
| Vese- és húgyúti betegségek és tünetek | | | |
| Veseelégtelenség (lásd 4.4 pont) | Nem ismert | Nem ismert | Nem gyakori |
| Proteinuria | Nem gyakori | Nem gyakori | Nem ismert |
| Idegrendszeri betegségek és tünetek | | | |
| Fejfájás | Gyakori | Gyakori | Gyakori |

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hasmenés

A klinikai vizsgálatokban (lásd 5.1 pont) a hasmenés volt a leggyakrabban jelentett emésztőrendszeri mellékhatás. A legtöbb beteg esetében a mellékhatás enyhe vagy közepes intenzitású volt. A hasmenést tapasztaló betegek több mint kétharmada arról számolt be, hogy az első hasmenés már a kezelés első három hónapjában jelentkezett. A legtöbb beteg esetében az eseményeket hasmenés elleni terápiával, dóziscsökkentéssel vagy a kezelés megszakításával kezelték (lásd 4.4 pont). A klinikai vizsgálatokban jelentett hasmenéses események áttekintését a 2. táblázat tartalmazza:

2. táblázat: Hasmenés a klinikai vizsgálatok 52 hete alatt

| | INPULSIS | | INBUILD | | SENSCIS | |
|---|----------|-------|---------|-------|---------|-------|
| | Placebo | Ofev | Placebo | Ofev | Placebo | Ofev |
| Hasmenés | 18,4% | 62,4% | 23,9% | 66,9% | 31,6% | 75,7% |
| Súlyos hasmenés | 0,5% | 3,3% | 0,9% | 2,4% | 1,0% | 4,2% |
| Az Ofev dóziscsökkentéséhez vezető hasmenés | 0% | 10,7% | 0,9% | 16,0% | 1,0% | 22,2% |
| Az Ofev leállításához vezető hasmenés | 0,2% | 4,4% | 0,3% | 5,7% | 0,3% | 6,9% |

Emelkedett májenzimszintek

Az INPULSIS vizsgálatokban az Ofevvel kezelt betegek 13,6%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 2,6%-ánál számoltak be a májenzimszintek emelkedéséről (lásd 4.4 pont). Az INBUILD vizsgálatban az Ofevvel kezelt betegek 22,6%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 5,7%-ánál számoltak be a májenzimszintek emelkedéséről. A SENSCIS vizsgálatban az Ofevvel kezelt betegek 13,2%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 3,1%-ánál számoltak be a májenzimszintek emelkedéséről. A májenzimszintek emelkedése reverzibilis volt, és nem járt klinikailag megnyilvánuló májbetegséggel. A különleges betegcsoportokra 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.

Vérzés

A klinikai vizsgálatokban a vérzések gyakorisága enyhén magasabb volt az Ofevvel kezelt betegeknél, vagy hasonló volt a kezelési karok között (Ofev: 10,3% szemben a placebóval: 7,8% az INPULSIS; Ofev: 11,1% szemben a placebóval: 12,7% az INBUILD; Ofev: 11,1% szemben a placebóval: 8,3% a SENSCIS vizsgálatban). A leggyakrabban jelentett vérzéses esemény a nem súlyos epistaxis volt. A súlyos vérzéses események gyakorisága alacsony volt a két kezelési csoportban (Ofev: 1,3% szemben a placebóval: 1,4% az INPULSIS; Ofev: 0,9% szemben a placebóval: 1,5% az INBUILD; Ofev: 1,4% szemben a placebóval: 0,7% a SENSCIS vizsgálatban).

A forgalomba hozatalt követő események között előfordultak többek között emésztőrendszeri, légzőszervi és központi idegrendszeri szervrendszereket érintő események, amelyek közül a leggyakoribbak az emésztőrendszeri események voltak (lásd 4.4 pont).

Proteinuria

A klinikai vizsgálatokban a proteinuria gyakorisága alacsony volt, és hasonló gyakoriságú a kezelési karok között (Ofev: 0,8% szemben a placebóval: 0,5% az INPULSIS vizsgálatban; Ofev: 1,5% szemben a placebóval: 1,8% az INBUILD vizsgálatban; Ofev: 1,0% szemben a placebóval: 0,0% a SENSCIS vizsgálatban). Nephrosis szindrómát nem jelentettek a klinikai vizsgálatokban. A forgalomba hozatalt követően nagyon kevés olyan esetet jelentettek, amelyben a proteinuria a nephrosishoz megfelelő tartományba esett, vesefunkció károsodással vagy anélkül. Az egyedi esetek szövettani eredményei megfeleltek a glomerularis microangiopathiának, vesethrombosissal vagy a nélkül. Az Ofev kezelés megszakítását követően a tünetek megszűntek, néhány esetben a proteinuria megmaradt. Azoknál a betegeknél, akiknél a nephrosis szindróma jelei vagy tünetek alakulnak ki, megfontolandó a kezelés megszakítása (lásd 4.4 pont).

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: L01EX09

Hatásmechanizmus

A nintedanib egy kis molekulájú trioizin-kináz inhibitor, amely gátolja többek között a thrombocyta 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. Ezenkívül a nintedanib gátolja az Lck (lymphocyta-specifikus tirozin-protein kináz), Lyn (tirozin-protein kináz lyn), Src (proto-onkogén tirozin-protein kináz src) és CSF1R (kolóniasztimuláló faktor 1 receptor) kinázokat. A nintedanib kompetitíven kötődik ezen kinázok ATP-kötő zsebéhez, és gátolja azokat az intracelluláris jelátviteli kaskádokat, amelyekről kimutatták, hogy részt vesznek a fibrotikus szövet átépítésének patogenezisében az interstitialis tüdőbetegségekben.

Farmakodinámiás hatások

Humán sejtekkel végzett *in vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a nintedanib feltételezhetően gátolja a fibrotikus patogenezis megindítását, a monocytákból a profibrotikus mediátor release-t, és az alternatív makrofág-polarizációt. Kimutatták, hogy a nintedanib gátolja a szervek fibrosisához vezető alapvető folyamatokat, a fibroblastok proliferációját és migrációját, azok aktív myofibroblast fenotípussá történő átalakulását és az extracelluláris mátrix szekrécióját. Állatkísérletekben az IPF, SSc/SSc-ILD, a rheumatoid arthritishez társuló (RA)ILD és egyéb szervek fibrosisának modelljeiben a nintedanib bizonyítottan antiinflammatorikus és antifibrotikus hatású a tüdőben, a bőrben, a szívben, a vesében és a májban. A nintedanib vaszkuláris aktivitása is igazolt. Csökkentette a bőrben lévő mikrovaszkuláris endothelsejtek apoptózisát, és mérsékelte a pulmonális vaszkuláris átépülést azáltal, hogy csökkentette az érfal simaizomsejtjeinek proliferációját, a tüdőerek falának vastagságát és az elzáródott tüdőerek százalékos arányát.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Idiopathiás pulmonalis fibrosis (IPF)

A nintedanib klinikai hatásosságát IPF-ben szenvedő betegek bevonásával vizsgálták két, azonos felépítésű, III. fázisú, randomizált, kettősvak, placebokontrollos 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 3. táblázatot.

3. táblázat: Az 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 placebohoz képest | | | | | | |
| Eltérés ¹ | | 125,3 | | 93,7 | | 109,9 |
| 95%-os CI | | (77,7; 172,8) | | (44,8; 142,7) | | (75,9; 144,0) |
| p-érték | | < 0,0001 | | 0,0002 | | < 0,0001 |

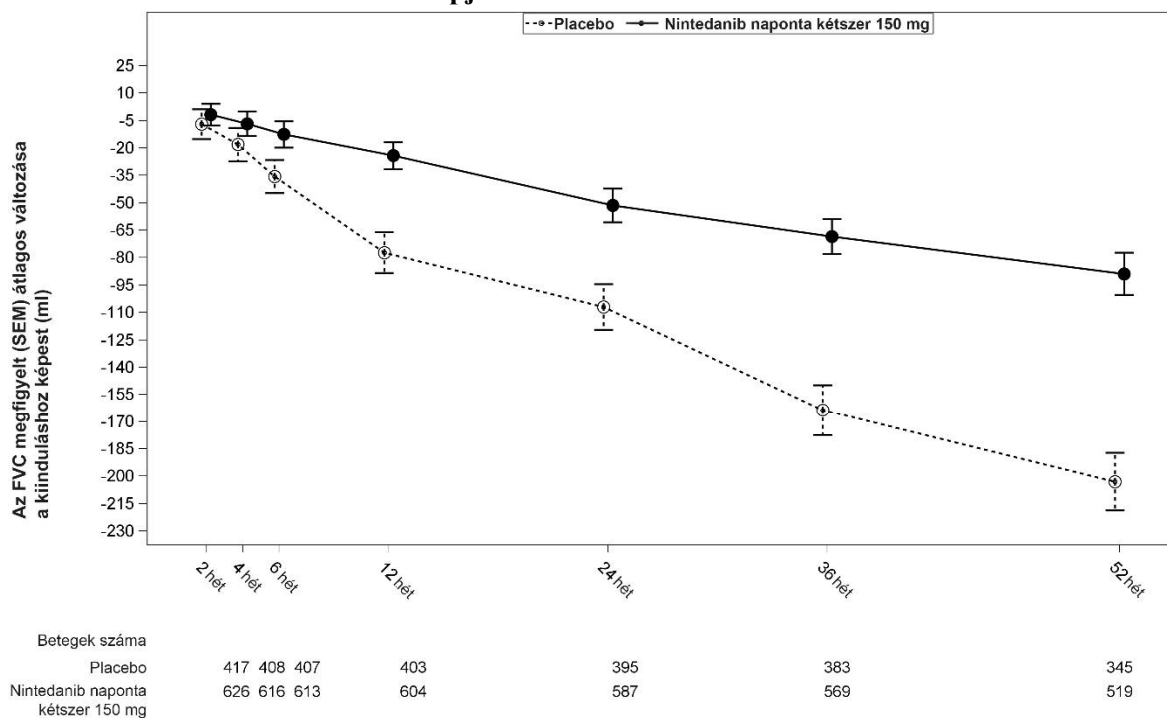
¹ Random koefficiens regressziós modell alapján meghatározva.

CI: konfidencia-intervallum

Egy szenzitivitási elemzésben, melynek során az 52. héten hiányos adatokkal rendelkező betegeknél azt feltételezték, hogy az 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.

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: Az FVC-ben 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 responder elemzés

Az FVC alapján responder betegek - definíció szerint akiknél az 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 placebocsoportban. Hasonló eredményeket figyeltek meg a konzervatív 10%-os küszöbértéket alkalmazó elemzésekben. Az egyes vizsgálatok eredményeit és az összesített vizsgálati eredményeket illetően lásd a 4. táblázatot.

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

² Logisztikus regresszió alapján.

A progresszióig eltelt idő (≥ 10%-os abszolút csökkenés az FVC várt érték %-ában kifejezve vagy elhalálózás)

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

5. 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 képest¹ | | | | | | |
| p-érték ² | | 0,0001 | | 0,0054 | | < 0,0001 |
| Relatív hazard ³ | | 0,53 | | 0,67 | | 0,60 |
| 95%-os 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 INPULSIS-vizsgálatok összesített elemzésében a kiindulási SGRQ pontszáma 39,51 volt a nintedanib-csoportban, és 39,58 volt a placebocsoportban. Az SGRQ összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkezett becsült átlagos változás kisebb mértékű volt a nintedanib-csoportban (3,53), mint a placebocsoportban (4,96), a két kezelési csoport közötti különbség -1,43 volt (95%-os 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 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 a 6. táblázatot.

6. 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%-os 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.

Egy előre meghatározott szenzitivitási elemzésben az 52 héten belül legalább 1 pozitívan elbírált exacerbációval rendelkező betegek előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt a nintedanib-csoportban (a betegek 1,9%-a), mint a placebocsoportban (a betegek 5,7%-a). A pozitívan elbírált 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).

Túlélési elemzés

Az INPULSIS-vizsgálatok túlélési adatainak előre meghatározott összesített elemzésében az 52 hét alatti öszmortalitás alacsonyabb volt a nintedanib-csoportban (5,5%), mint a placebocsoportban (7,8%). A halálozásig eltelt idő elemzése 0,70-os HR-t eredményezett (95%-os 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.

7. 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%-os 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.

Az Ofev hosszú távú alkalmazása IPF-ben szenvedő betegeknél (INPULSIS-ON)

Az Ofev nyílt, kiterjesztett vizsgálatában 734 IPF-ben szenvedő beteg vett részt. Azon betegek, akik befejezték valamely INPULSIS vizsgálat 52 hetes kezelési időszakát, nyílt elrendezésben Ofev-kezelésben részesültek az INPULSIS-ON kiterjesztett vizsgálat során. Az Ofev-vel kezelt betegek medián expozíciós ideje mind az INPULSIS, mind az INPULSIS-ON vizsgálatokban 44,7 hónap volt (tartomány: 11,9–68,3). A feltáró hatékonysági végpontok magukban foglalták az FVC 192 hét alatt végbement csökkenésének éves ütemét, amely –135,1 (5,8) ml/év volt minden kezelt beteg esetén, és amely összhangban állt a III. fázisú INPULSIS vizsgálatokban Ofev-vel kezelt betegek FVC-csökkenésének éves ütemével (–113,6 ml/év). Az INPULSIS-ON vizsgálat során az Ofev-hez köthető nemkívánatos események profilja konzisztens volt a III. fázisú INPULSIS vizsgálatokban tapasztaltakkal.

IPF-es betegek előrehaladott tüdőfunkció károsodással (INSTAGE)

Az INSTAGE egy előrehaladott tüdőfunkció-károsodású (DLCO a várt érték $\leq 35\%$ -a) IPF-es betegeken végzett, 24 héten át tartó, multicentrikus, multinacionális, prospektív, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos klinikai vizsgálat volt. 136 beteget kezeltek Ofev monoterápiával. Az elsődleges végpont eredménye a Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) összpontszámának –0,77 egységgel történő csökkenését jelezte a 12. héten, a korrigált átlag kiindulástól számított abszolút változása alapján. Egy post hoc összehasonlítás kimutatta, hogy a betegeknél az FVC csökkenése megfelelt a III. fázisú INPULSIS vizsgálatokban kevésbé előrehaladott betegségben szenvedő és Ofev-vel kezelt betegek FVC csökkenésének. Az Ofev biztonságossági és tolerálhatósági profilja előrehaladott tüdőfunkció-károsodásban szenvedő IPF-es betegeknél megfelelt a III. fázisú INPULSIS vizsgálatokban megfigyelttel.

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 gastrointestinalis 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 az önmagában adott nintedanibhoz képest.

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).

Egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek (ILD-k)

Az Ofev klinikai hatásosságát egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibroticusILD-k esetében egy kettős vak, placebokontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatban (INBUILD) vizsgálták. Az IPF-ben szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. Azokat a krónikus fibroticusILD-kben szenvedő betegeket választották be, akiknél a nagy felbontású mellkas komputertomográfiás (HRCT) vizsgálat segítségével észlelt fibrosis jelentős mértékű (a fibrotikus képletek meghaladják a 10%-ot), és a progresszió klinikai jeleit mutatták (definíció szerint: $\geq 10\%$ FVC-csökkenés, $\geq 5\% - < 10\%$ FVC-csökkenés romló tünetekkel vagy képalkotó vizsgálati eredményekkel, vagy romló tünetek és romló képalkotó vizsgálati eredmények a szűrést megelőző 24 hónapban). Feltétel volt még, hogy a betegek FVC-értéke a várt érték legalább 45%-a legyen, illetve a DLCO értéke a várt érték $\geq 30\%$ -a és $< 80\%$ -a közé essen. Szintén feltétel volt a betegek progressziója, a klinikai gyakorlat alapján a beteg relevánsILD-jének megfelelő kezelése ellenére.

Összesen 663 beteget randomizáltak 1 : 1 arányban a legalább 52 hétig naponta kétszer 150 mg Ofevet vagy placebót kapó csoportokba. A medián Ofev-kitettség a teljes vizsgálat során 17,4 hónap, az átlag Ofev-kitettség a teljes vizsgálat során pedig 15,6 hónap volt. A randomizáció rétegzése a HRCT-vizsgálaton megfigyelt fibroticus mintázat alapján történt központi értékelés szerint. A HRCT alapján szokványos interstitialis pneumoniára (UIP) jellemző fibroticus mintázattal rendelkező 412 beteget, illetve a HRCT alapján egyéb fibroticus mintázattal rendelkező 251 beteget randomizáltak. Ebben a vizsgálatban 2 primer populációpárt határoztak meg: valamennyi beteg (a teljes populáció), valamint a HRCT alapján UIP-re jellemző fibroticus mintázatot mutató betegek. A HRCT alapján egyéb fibroticus mintázatot mutató betegek képezték a „komplementer” populációt.

Az elsődleges végpont az erőltetett vitálkapacitás (FVC) csökkenésének éves üteme (ml) volt 52 hét alatt. A fő másodlagos végpontok a King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) kérdőív összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkező abszolút változás, azILD első akut exacerbációjáig vagy a halálig eltelt idő az 52 hét alatt, valamint a halálig eltelt idő az 52 hét alatt.

A betegek átlagos (standard deviáció [SD, min–max]) életkora 65,8 (9,8; 27–87) év volt, az FVC várt százalékos átlaga pedig 69,0% (15,6, 42–137) volt. AzILD háttérében álló alapdiagnózisok a vizsgálatban részvevő csoportokban a hiperszenzitív pneumonitis (26,1%), autoimmunILD (25,6%), idiopathiás nonspecifus interstitialis pneumonia (18,9%), nem besorolható idiopathiás interstitialis pneumonia (17,2%), valamint egyébILD (12,2%).

Az INBUILD vizsgálat tervezésekor és végrehajtásakor nem volt cél, hogy bizonyítsák a nintedanib előnyét az egyes diagnosztikai alcsoportokban. AzILD diagnózisok alapján felállított alcsoportokban következetesen hatásosnak mutatkozott a kezelés. A nintedanib tekintetében nagyon korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a nagyon ritka progresszív, fibrotizálóILD-k esetében.

Az FVC-csökkenés éves üteme

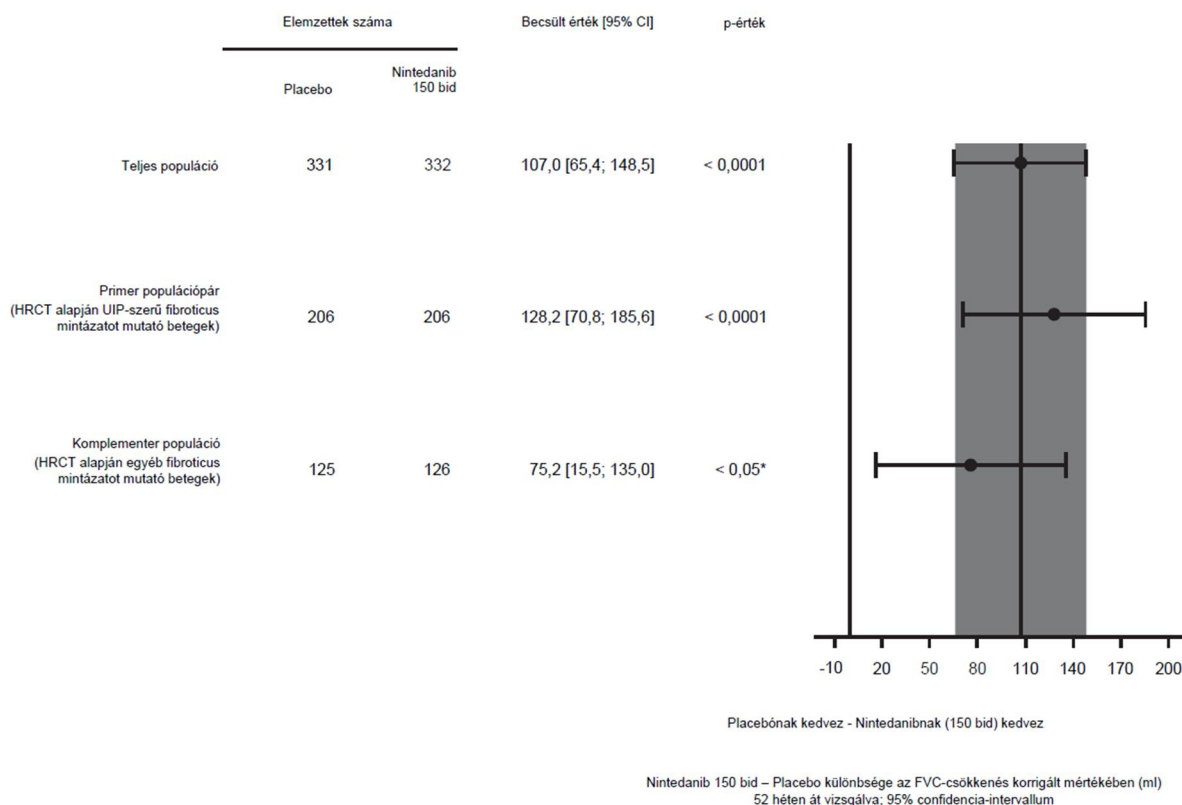
Az FVC csökkenésének éves üteme (ml-ben) 52 héten át vizsgálva szignifikánsan, 107,0 ml-rel alacsonyabb volt az Ofev-kezelésben részesülő betegek esetében, mint a placebót kapó betegeknél (8. táblázat), ami 57,0%-os relatív kezelési hatékonyságnak felel meg.

8. táblázat: Az FVC-csökkenés éves üteme (ml) 52 héten át vizsgálva

| | Placebo | Ofev Napi kétszer 150 mg |
|---|---------------|-----------------------------|
| Az elemzésbe bevont betegek száma | 331 | 332 |
| Az 52 hét során tapasztalt csökkenés aránya ¹ (SE) | -187,8 (14,8) | -80,8 (15,1) |
| Összehasonlítás placebóhoz képest | | |
| Eltérés ¹ | | 107,0 |
| 95%-os CI | | (65,4; 148,5) |
| p-érték | | < 0,0001 |

¹Random regressziós koefficiensen alapul, a kezelés rögzített kategorikus hatásaival, HRCT mintázattal, az eltelt időben rögzített folyamatos hatásokkal, kiindulási FVC-vel (ml), valamint beleértve a kezelés-idő és kiindulás-idő interakciókat.

Hasonló értékeket figyeltek meg a HRCT alapján UIP-szerű fibroticus mintázatot mutató primer populációpárban. A kezelés hatása megfelelt a HRCT alapján egyéb fibroticus mintázatot mutató „komplementer” populációval (interakciós p-érték: 0,2268) (2 ábra).

2 ábra Az FVC-csökkenés éves ütemének (ml) fasor-ábrája 52 héten át vizsgálva a betegpopulációkban

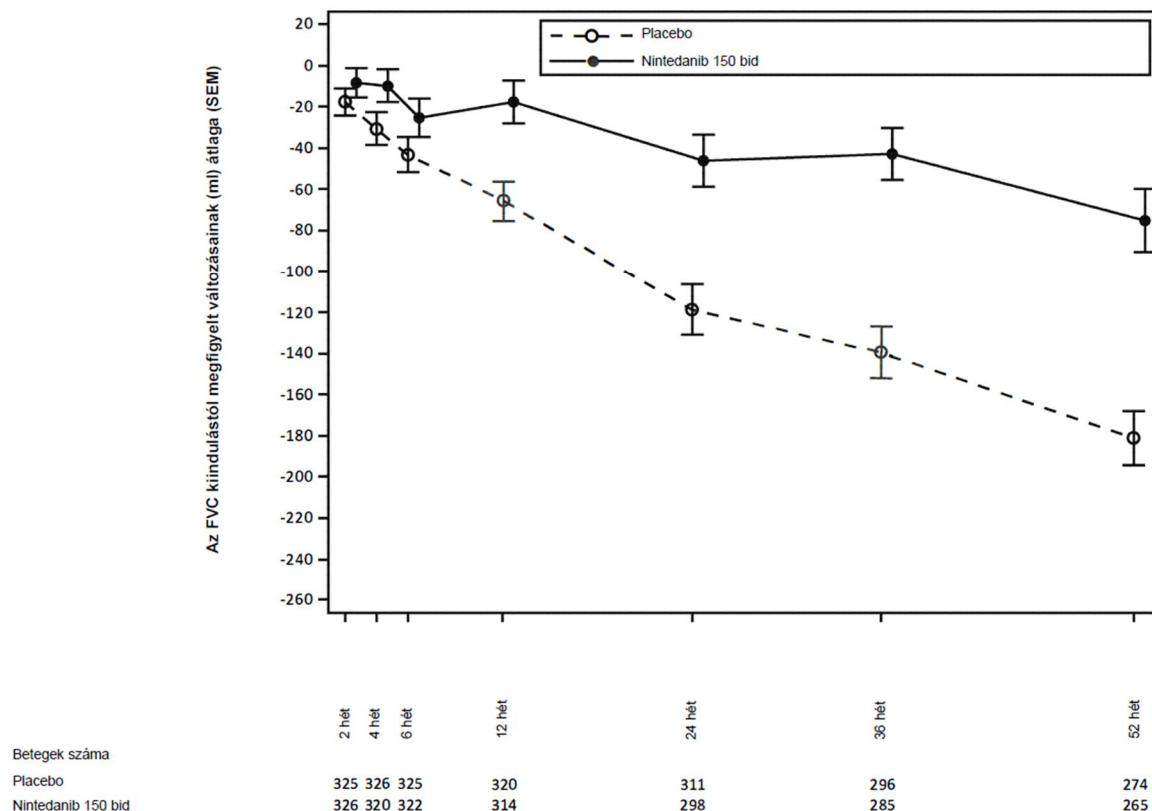
* nominális p-érték (p = 0,014)

bid = naponta kétszer

Az Ofevnek FVC éves csökkentési ütemét mérséklő hatásának eredményét valamennyi előre meghatározott szenzitivitási elemzés megerősítette, és hasonló eredmények voltak megfigyelhetők az előre meghatározott hatékonysági alcsoportokban: nem, életkori csoport, rassz, az FVC várt %-os kiindulási értéke és a csoportok ILD háttérben álló eredeti alapdiagnózisai.

A 3. ábra az FVC változásának alakulását mutatja be a kiinduláshoz képest az idő függvényében a kezelési csoportokban.

3. ábra Az FVC kiindulástól az 52. hétig megfigyelt változásának (ml) átlaga (SEM)



bid = naponta kétszer

Emellett az Ofevnek a kedvező hatását figyelték meg az FVC várt %-os értéke korrigált átlagának abszolút változására a kiindulástól az 52. hétig. Az FVC várt %-os értéke korrigált átlagának abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig alacsonyabb volt a nintedanib-csoportban (-2,62%) mint a placebo-csoportban (-5,86%). A korrigált átlag kezelési csoportok közötti különbsége 3,24 (95%-os CI: 2,09; 4,40, nominális $p < 0,0001$) volt.

FVC responder elemzés

Az FVC alapján responder betegek – definíció szerint akiknél az FVC várt %-os értékében bekövetkező relatív csökkenés nem nagyobb mint 5% – aránya magasabb volt az Ofev-csoportban, mint a placebo-csoportban. Hasonló eredményeket figyelték meg a 10%-os küszöbértéket alkalmazó elemzésekben (9. táblázat).

9. táblázat: Az FVC reszponderek aránya az 52. héten az INBUILD vizsgálatban

| | Placebo | Ofev Napi kétszer 150 mg |
|---|------------|-----------------------------|
| Az elemzésbe bevont betegek száma | 331 | 332 |
| 5%-os küszöbérték | | |
| FVC reszponderek száma (%) ¹ | 104 (31,4) | 158 (47,6) |
| Összehasonlítás placebóhoz képest | | |
| Esélyhányados ² | | 2,01 |
| 95%-os CI | | (1,46, 2,76) |
| Nominális p-érték | | < 0,0001 |
| 10%-os küszöbérték | | |
| FVC reszponderek száma (%) ¹ | 169 (51,1) | 197 (59,3) |
| Összehasonlítás placebóhoz képest | | |
| Esélyhányados ² | | 1,42 |
| 95%-os CI | | (1,04, 1,94) |
| Nominális p-érték | | 0,0268 |

¹Reszponderek azok a betegek, akiknél az FVC %-os értékében bekövetkező relatív csökkenés nem nagyobb mint 5% vagy nem nagyobb mint 10%, a küszöbértéktől függően, és az FVC értékelését az 52. héten elvégezve (azok a betegek, akiknek nincsenek 52. heti adataik nem reszpondereknek tekintendők).

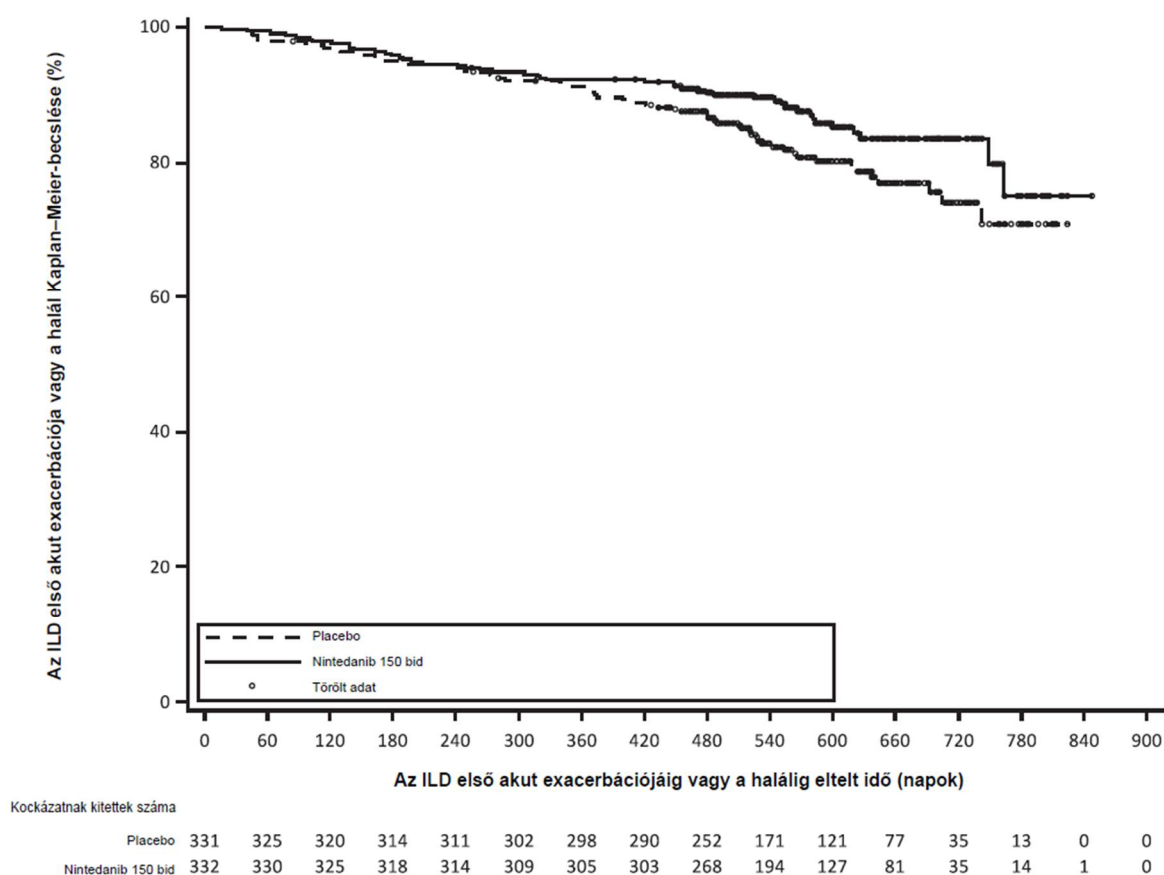
²Logisztikus regresszió alapján, az FVC várt %-os kiindulási értéke folytonos kovariáns, a HRCT mintázat pedig bináris kovariáns.

Az ILD első akut exacerbációjáig vagy a halálig eltelt idő

A teljes vizsgálat során azoknak a betegeknek az aránya, akiknél legalább egy ILD első akut exacerbációt vagy halált regisztráltak, 13,9% volt az Ofev-csoportban és 19,6% a placebocsoportban. A HR értéke-0,67 (95%-os CI: 0,46; 0,98; nominális p = 0,0387), ami az ILD első akut exacerbációja vagy halál kockázatának 33%-os csökkenését jelzi az Ofevet kapó betegeknél a placebót kapó betegekhez képest (4. ábra).

4. ábra

Az ILD első akut exacerbációjáig vagy a halálig eltelt idő Kaplan–Meier-görbéje a teljes vizsgálat során



bid = naponta kétszer

Túlélési elemzés

A halálozás kockázata alacsonyabb volt az Ofev-csoportban, mint a placebocsoportban. A HR értéke 0,78 volt (95%-os CI: 0,50; 1,21; nominális p = 0,2594), ami a halálozás kockázatának 22%-os csökkenését jelzi az Ofevet kapó betegeknél a placebót kapó betegekhez képest.

Progresszióig eltelt idő (az FVC várt értékében bekövetkező $\geq 10\%$ abszolút csökkenés) vagy halálozás

Az INBUILD vizsgálatban a progresszió (a várt FCV %-os értékében bekövetkező $\geq 10\%$ abszolút csökkenés) vagy halálozás kockázata lecsökkent az Ofevvel kezelt betegeknél. Az eseménnyel rendelkező betegek aránya 40,4% volt az Ofev-csoportban és 54,7% a placebocsoportban. A HR értéke 0,66 volt (95%-os CI: 0,53; 0,83; p = 0,0003), ami a progresszió (a várt FCV %-os értékében bekövetkező $\geq 10\%$ abszolút csökkenés) vagy halálozás kockázatának 34%-os csökkenését jelzi az Ofevet kapó betegeknél a placebót kapó betegekhez képest.

Életminőség

A K-BILD összpontszám korrigált átlagának abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig -0,79 egység volt a placebocsoportban és 0,55 az Ofev-csoportban. A kezelési csoportok közötti különbség 1,34 volt (95%-os CI: -0,31; 2,98; nominális p = 0,1115).

A Living with pulmonary fibrosis (L-PF) tünetek dyspnoera vonatkozó doménjének pontszáma korrigált átlagának abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig 4,28 volt az Ofev-csoportban, a placebo-csoport 7,81 értékéhez képest. A csoportok közötti korrigált átlagkülönbség az Ofev javára -3,53 volt (95%-os CI: -6,14; -0,92; nominális p = 0,0081). Az L-PF tünetek köhögésre vonatkozó doménjének pontszáma korrigált átlagának abszolút változása a kiindulástól az

52. hétig -1,84 volt az Ofev-csoportban a placebocsoport 4,25 értékéhez képest. A csoportok közötti korrigált átlagkülönbség az Ofev javára -6,09 volt (95%-os CI: -9,65, -2,53; nominális p = 0,0008).

Szisztémás sclerosissal társuló interstitialis tüdőbetegség (SSc-ILD)

Az Ofev klinikai hatásosságát SSc-ILD-ben szenvedő betegek körében vizsgálták egy kettős-vak, randomizált, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (SENSCIS). A betegeket az Amerikai Reumatológiai Kollégium/Európai Reumaellenes Liga (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2013. évi SSc klasszifikációs kritériumai és az elmúlt 12 hónapban elvégzett nagy felbontású mellkas komputertomográfiás (HRCT) vizsgálat alapján diagnosztizálták SSc-ILD-vel. Összesen 580 beteget randomizáltak 1:1 arányban a legalább 52 hétig naponta kétszer 150 mg Ofevet vagy placebót kapó csoportokba, melyből 576 beteg kapott kezelést. A randomizáció rétegzése az antitopoizomeráz antitest státusz (ATA) alapján történt. Az egyes betegek legfeljebb 100 hétig maradtak a kettős-vak vizsgálati kezelésben (medián Ofev-kitettség: 15,4 hónap; átlag Ofev-kitettség: 14,5 hónap).

Az elsődleges végpont az erőltetett vitálkapacitás (FVC) csökkenésének éves üteme volt 52 hét alatt. A fő másodlagos végpontok a módosított Rodnan-Skin-score értékben (mRSS) a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkező abszolút változás és a Saint George légzőszervi kérdőív (SGRQ) összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkező abszolút változás volt.

Az összes a beteg 75,2%-a nő volt. Az átlagos (standard deviáció [SD, min-max]) életkor 54,0 (12,2; 20-79) év volt. Összességében a betegek 51,9%-ának volt diffúz, bőrt érintő szisztémás sclerosisa (SSc) és 48,1%-ának volt limitált, bőrt érintő SSc-je. Egy nem-Raynaud tünet első megjelenésétől eltelt átlagos (SD) idő 3,49 (1,7) év volt. A betegek 49,0%-a a kiinduláskor stabil mycophenolate-kezelésben részesült (46,5% mikofenolát-mofetil, 1,9% nátrium-mikofenolát, valamint 0,5% mikofenolsav). A kiinduláskor mycophenolate-kezelést kapó és nem kapó betegek biztonságossági profilja hasonló volt.

Az FVC-csökkenés éves üteme

Az FVC csökkenésének éves üteme (ml-ben) 52 héten át vizsgálva szignifikánsan, 41,0 ml-rel alacsonyabb volt az Ofev-kezelésben részesülő betegek esetében, mint a placebót kapó betegeknél (10. táblázat), ami 43,8%-os relatív kezelési hatékonyságnak felel meg.

10. táblázat: Az FVC-csökkenés éves üteme (ml) 52 héten át vizsgálva

| | Placebo | Ofev Napi kétszer 150 mg |
|---|--------------|-----------------------------|
| Az elemzésbe bevont betegek száma | 288 | 287 |
| Az 52 hét során tapasztalt csökkenés aránya ¹ (SE) | -93,3 (13,5) | -52,4 (13,8) |
| Összehasonlítás placebohoz képest | | |
| Eltérés ¹ | | 41,0 |
| 95%-os CI | | (2,9; 79,0) |
| p-érték | | <0,05 |

¹Random regressziós koefficiensen alapul, a kezelés rögzített kategorikus hatásaival, ATA-státusszal, nemmel, az eltelt időben rögzített folyamatos hatásokkal, kiindulási FVC-vel (ml), életkorral, magassággal, valamint beleértve a kezelés-idej és kiindulás-idej interakciókat. A betegspecifikus elemekre és időre (mint változókra) vonatkozó random hatást figyelembe vették.

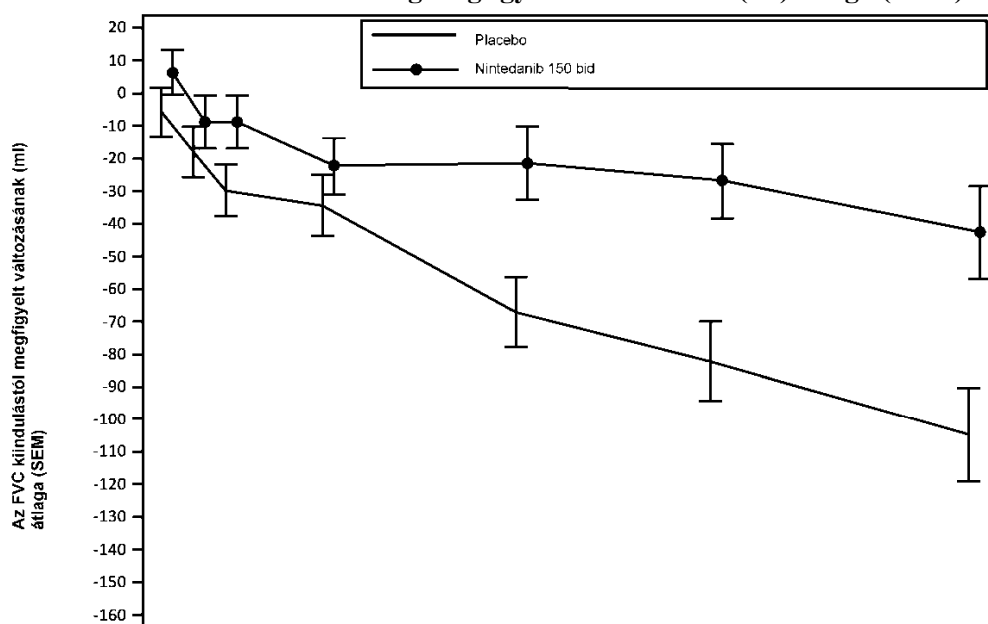
Az egy-egy betegen belüli hibák modellezése egy strukturálatlan variancia-kovariancia mátrixszal történt. Az egyének közötti variabilitás modellezése egy variancia-komponensek variancia-kovariancia mátrixszal történt.

Az Ofev hatása az FVC éves csökkenési ütemének mérséklésére hasonló volt az egyes előre meghatározott szenzitívítási elemzésekhez, és nem figyeltek meg heterogenitást az előre meghatározott alcsoportokban (pl. életkor, nem vagy mycophenolate-használat).

Hasonló hatásokat figyeltek meg más tüdőfunkciós végpontokra (pl. az FVC ml-ben kifejezett abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig [11. táblázat, 5. ábra]) és az 52 hetes időtartam alatt várt az FVC %-ban kifejezett csökkenési ütemére, (12. táblázat) ami további bizonyítéku szolgál az Ofev SSc-ILD-progressziót lassító hatásaira. Az Ofev-csoportban kevesebb beteget érintett az FVC-nek a várt érték 5%-ánál nagyobb abszolút csökkenése (20,6% az Ofev-csoportban vs. 28,5% a placebo-csoportban; OR = 0,65, p = 0,0287). Az FVC ml-ben kifejezett, 10%-nál nagyobb relatív csökkenése összehasonlítható volt a csoportok között (16,7% az Ofev-csoportban vs. 18,1% a placebo-csoportban; OR = 0,91, p-érték = 0,6842). Ezen analízisek során az 52. héten hiányzó FVC-értékeket a betegnek a kezelés alatt kapott legrosszabb értékével pótolták.

A 100 héten át (a SENSICIS vizsgálat maximális kezelési időtartama) kinyert adatok feltáró elemzése arra utal, hogy az Ofevnek az SSc-ILD progressziójára a kezelés alatt kifejtett csökkentő hatása az 52. hét után is fennállt.

5. ábra: Az FVC kiindulástól az 52. hétig megfigyelt változásának (ml) átlaga (SEM)



| | 2 hét | 4 hét | 6 hét | 12 hét | 24 hét | 36 hét | 52 hét |
|--------------------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| Betegek száma | | | | | | | |
| Placebo | 283 | 281 | 280 | 283 | 280 | 268 | 257 |
| Nintedanib 150 bid | 283 | 281 | 273 | 278 | 265 | 262 | 241 |

bid = naponta kétszer

11. táblázat: Az FVC kiindulástól az 52. hétig bekövetkezett abszolút változása (ml)

| | Placebo | Ofev Napi kétszer 150 mg |
|---|----------------|-----------------------------|
| Az elemzésbe bevont betegek száma | 288 | 288 |
| Kiindulási átlag (SD) | 2541,0 (815,5) | 2458,5 (735,9) |
| Az 52 hét során tapasztalt csökkenés átlaga ¹ (SE) | -101,0 (13,6) | -54,6 (13,9) |
| Összehasonlítás placebóhoz képest | | |
| Átlag ¹ | | 46,4 |
| 95%-os CI | | (8,1; 84,7) |
| p-érték | | <0,05 |

¹Ismételt mérések kevert modelljén (MMRM) alapul az ATA-státusz, vizit, kezelés–vizit interakció, kiindulás–vizit interakció, életkor, nem és magasság kategorikus hatásaival. Az ismételt mérés a vizit során történt. A betegen belüli hibák modellezése egy strukturálatlan variancia–kovariancia mátrixszal történt. A korrigált átlag meghatározása az összes, a modellben elemzett beteg alapján történt (nem csak a kiindulási értékkel és az 52. heti méréssel rendelkező betegek alapján).

12. táblázat: Az FVC éves csökkenési üteme (várt %) 52 héten keresztül vizsgálva

| | Placebo | Ofev Napi kétszer 150 mg |
|---|------------|-----------------------------|
| Az elemzésbe bevont betegek száma | 288 | 287 |
| Az 52 hét során tapasztalt csökkenés aránya ¹ (SE) | -2,6 (0,4) | -1,4 (0,4) |
| Összehasonlítás placebóhoz képest | | |
| Eltérés ¹ | | 1,15 |
| 95%-os CI | | (0,09; 2,21) |
| p-érték | | <0,05 |

¹Random regressziós koefficiensen alapul, a kezelés rögzített kategorikus hatásaival, ATA-státusszal, rögzített folyamatos hatásokkal az időre vonatkozóan, kiindulási FVC-vel (várt %), ideértve a kezelés–idő és kiindulás–idő interakciókat. A betegspecifikus elemekre és időre (mint változókra) vonatkozó random hatást figyelembe vették. A betegen belüli hibák modellezése egy strukturálatlan variancia–kovariancia mátrixszal történt. Az egyének közötti variabilitás modellezése egy variancia–komponensek variancia–kovariancia mátrixszal történt

A Módosított Rodnan-bőrpontszám (mRSS) változása a kiindulástól az 52. hétig

Az mRSS korrigált átlagának abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig összehasonlítható volt az Ofev-csoport (-2,17 [95%-os CI -2,69; -1,65]) és a placebo-csoport (-1,96 [95%-os CI -2,48; -1,45]) között. A korrigált átlag kezelési csoportok közötti különbsége -0,21 (95%-os CI -0,94; 0,53; p = 0,5785) volt.

A St. George légzőszervi kérdőív (SGRO) összpontszámának változása a kiindulástól az 52. hétig

Az SGRQ összpontszám korrigált átlagának abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig összehasonlítható volt az Ofev-csoport (0,81 [95%-os CI -0,92; 2,55]) és a placebo-csoport (-0,88 [95%-os CI -2,58; 0,82]) között. A korrigált átlag kezelési csoportok közötti különbsége 1,69 (95%-os CI -0,73; 4,12; p = 0,1711) volt.

Túlélési elemzés

A mortalitás a teljes vizsgálat során hasonló volt az Ofev (N = 10; 3,5%) és a placebo-csoportban (N = 9; 3,1%). A halálozásig eltelt idő elemzése a teljes vizsgálatra nézve 1,16-os HR-t eredményezett (95%-os CI 0,47; 2,84; p = 0,7535).

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 gyógyszerkölcsonhatások.

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_{τ} 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 szubsztrattal 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 szubsztrátoknak. 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, egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibroticusILD-kben, SSc-ILD-ben 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 és serdülőknél 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 önkéntesekkel 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 pifenidonnal

Egy dedikált farmakokinetikai vizsgálatban a nintedanib és a pifenidon egyidejű alkalmazását értékelték IPF-es betegek körében. Az 1. csoportban 1x150 mg nintedanibot kaptak a betegek a pifenidon dózisának napi 3x801 mg-ra, dinamikusegyensúlyi állapotra történő emelése előtt és után (N=20 kezelt beteg). A 2. csoportban napi 3x801 mg, dinamikusegyensúlyi állapotnak megfelelő pifenidon 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 pifenidon $C_{max,ss}$ -értékek arányainak korrigált mértani középértéke (90% CI) 97% (86% - 110%), a pifenidon $AUC_{\tau,ss}$ -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 pifenidon között (lásd 4.4 pont).

Együttes alkalmazás bosentannal

Egy célzott farmakokinetikai vizsgálatban egészséges önkénteseknél vizsgálták az Ofev bosentannal történő együttes alkalmazását. Az önkéntesek az Ofev egyszeri, 150 mg-os adagját kapták a bosentan 125 mg-os többszöri, napi kétszeri dózisát megelőzően és azt követően, dinamikusegyensúlyi állapotban. A nintedanib C_{max} -értékek arányainak korrigált mértani középértéke (90% konfidenciaintervallummal [CI]) 103% (86% - 124%) volt, a nintedanib AUC_{0-tz} -értékeinek esetében pedig 99% (91% - 107%) (n = 13), ami arra utal, hogy a nintedanib és a bosentan együttes alkalmazása nem okoz változást a nintedanib farmakokinetikájában.

Együttes alkalmazás orális hormonális fogamzásgátlókkal

Egy célzott farmakokinetikai vizsgálatban az SSc-ILD-ben szenvedő nőbetegek egyszeri dózisban 30 mikrogramm etinilösztadiol és 150 mikrogramm levonorgesztrel kombinációját kapták a napi kétszeri 150 mg nintedanib legalább 10 napig tartó adagolása előtt és után. A C_{max} -értékek arányainak korrigált mértani középértéke (90% konfidencia intervallummal [CI]) etinilösztadiol esetében 117% (108% – 127%; C_{max}) és 101% (93% – 111%; AUC_{0-tz}), levonorgesztrel esetében pedig 101% (90% – 113) %; C_{max}), illetve 96% (91% – 102%; AUC_{0-tz}) volt (n = 15), ami azt jelzi, hogy a nintedanib egyidejű alkalmazása nincs jelentős hatással az etinilösztadiol és a levonorgesztrel plazmaexpozíciójára.

Expozíció-válasz összefüggés

Az IPF-ben és egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus, fibroticusILD-kben szenvedő betegeknél végzett expozíció-válasz elemzések gyenge összefüggést mutattak a nintedanib plazmaexpozíciója, illetve az emelkedett GTP- és/vagy GOT-szint között. A tényleges beadott dózis pontosabb jelzője lehet a bármilyen fokú hasmenés kialakulási kockázatának még akkor is, ha a plazmaexpozíció, mint kockázatmeghatározó tényező nem zárható ki (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 létrejövőnél körülbelül 3-szor magasabb expozíció mellett embriofötális letalitást és teratogén hatásokat figyeltek meg, de a napi kétszer 150 mg-os MRHD mellett létrejövőnél alacsonyabb expozíció mellett az axialis vázrendszer és a szív embriofötális fejlődésére gyakorolt nem egyértelmű hatásokat észleltek.

Egy patkányoknál végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban az MRHD mellett létrejövőnél 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 anyatejébe (a beadott dózis $\leq 0,5\%$ -a).

Egerekben és patkányokon végzett 2 éves karcinogénitási 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

Ofev 100 mg lágy kapszula

Az Ofev 100 mg lágy kapszula a következő kiszerelésekben kapható:

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

Ofev 150 mg lágy kapszula

Az Ofev 150 mg lágy kapszula a következő kiszerelésekben kapható:

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

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Abban az esetben, ha érintkezésbe kerül a kapszula tartalmával, azonnal bő vízzel kezdet kell mosni (lásd 4.2 pont).

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)

Ofev 100 mg lágy kapszula

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg lágy kapszula

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.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. szeptember 23.

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(K)**
- 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(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

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 (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat 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 (RMP)**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) 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 nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 × 1 db lágy kapszula
60 × 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, MELY 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
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
SN
NN

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

Külső doboz

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ofev 150 mg lágy kapszula
nintedanib

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

30 × 1 db lágy kapszula
60 × 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, MELY 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
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
SN
NN

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**

Buborécsomagolás

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

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Ofev 100 mg lágy kapszula nintedanib

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

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, 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 betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató 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 az úgynevezett tirozinkináz-gátlók csoportjába tartozó nintedanib nevű hatóanyagot tartalmazza, amelyet ismeretlen eredetű (idiopátiás) tüdőfibrózis (IPF), egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus, fibrotikus, kötőszöveti (intersticiális) tüdőbetegségek (ILD-k) és szisztémás sclerosissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél.

Idiopátiás tüdőfibrózis (IPF)

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 további hegesedését és merevvé válását.

Egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibrotikus intersticiális tüdőbetegségek (ILD-k)

Az IPF mellett más olyan betegségek is léteznek, amelyekben a tüdőszövet megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik (tüdőfibrózis), és a betegség állapota egyre csak romlik (progresszív fenotípus). Ilyen betegség például a túlérzékenységi pneumonitisz, autoimmunILD (például a reumatoid artritisszel összefüggésben fellépőILD), idiopátiás nonspecifikus szövetközi tüdőgyulladás (intersticiális pneumonia), nem besorolható idiopátiás intersticiális pneumonia és egyébILD. Az Ofev segíti mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

Szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD)

A szisztémás szklerózis (SSc) vagy szkleroderma, olyan ritka, krónikus autoimmun betegség, amely testszerte érinti a kötőszövetes állományt. Az SSc a bőr és egyéb belső szervek, például a tüdő fibrózisát (hegesedés és a szövet megkeményedése) okozza. Ha a fibrózis érinti a tüdőt, akkor az állapotot intersticiális tüdőbetegségnek (ILD) nevezik, így a betegség neve SSc-ILD. A tüdő fibrózisa rontja az oxigén vérbe történő szállításának hatékonyságát, és csökken a légzési kapacitás. Az Ofev segít mérsékelni a tüdőszövet további hegesedését és rugalmasságvesztését.

2. Tudnivalók az Ofev szedése előtt

Ne szedje az Ofevet

- ha Ön terhes;
- 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,
- ha veseproblémái vannak vagy voltak korábban, vagy a vizeletében megemelkedett fehérjeszintet mutattak ki,
- ha vérалvadási zavarai vannak vagy voltak korábban,
- ha vérалvadásgátló gyógyszereket (például warfarint, fenprokumont vagy heparint) szed a vérrögzépződés megelőzésének céljából,
- ha pirfenidont szed, mivel ez növelheti a hasmenés, hányinger, hányás és májproblémák kockázatát,
- ha szívproblémái vannak vagy voltak korábban (például szívroham),
- ha a közelmúltban műtéten esett át. A nintedanib befolyásolhatja a sebgyógyulást. Ezért az Ofev-kezelést műtét esetén általában leállítják egy időre. Kezelőorvosa dönti el, hogy mikor kezdheti újra a gyógyszer szedését.
- ha magas a vérnyomása,
- ha a vérnyomása kórosan magas a tüdőereiben (pulmonális magas vérnyomás),
- ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.

Ezen információk alapján kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztethet, például ellenőrizheti az Ön 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 vérалáfutás, 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 bélfallátlyukadásának („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 súlyos hasi fájdalmat vagy görcsöket tapasztal, és emellett vörös vér van a székletében vagy hasmenése van, mivel ezek a nem megfelelő vérellátásból eredő bélgyulladás tünetei lehetnek;
- ha valamelyik végtagjában fájdalom, duzzanat, vörösség, melegség jelentkezik, mivel ezek a vénák (a vérerek 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.
- ha vérалáfutást, vérzést, lázat, fáradtságot vagy zavartságot tapasztal. Ez a vérerek károsodásának a jele lehet, amely állapotot thromboticus microangiopathiának (TMA) nevezünk.

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 kezelésére szolgáló gyógyszer (ketokonazol);
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer (eritromicin);
- az immunrendszere 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

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

Az Ofev-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végeznie annak megerősítése céljából, hogy Ön nem terhes. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával.

Fogamzásgátlás

- A fogamzóképes korban lévő nőknek az Ofev szedésének megkezdésekor, a kezelés alatt, valamint a kezelés abbahagyása után még legalább 3 hónapon át nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a terhesség megelőzése céljából.
- Kezelőorvosával meg kell beszélnie, hogy melyek az Ön számára legmegfelelőbb fogamzásgátló módszerek.
- A hányás és/vagy a hasmenés, vagy más emésztőrendszeri állapotok hatással lehetnek a szájon át szedett hormonális fogamzásgátlók (például fogamzásgátló tabletták) felszívódására, ezáltal csökkenthetik azok hatékonyságát. Ezért amennyiben ezeket a tüneteket tapasztalja, keresse fel kezelőorvosát, hogy megbeszélhessék egy alternatív, megfelelőbb fogamzásgátló módszer alkalmazását.
- Ha az Ofev-kezelés alatt teherbe esik, illetve fennáll Önnél a terhesség lehetősége, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Szoptatás

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 szójaecitint 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 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 a kapszulákat. A kapszulát étellel javasolt bevennie, vagyis étkezés közben vagy közvetlenül étkezés előtt vagy után. Ne nyissa fel illetve ne törje össze a kapszulát (lásd 5. pont).

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 megbeszelné 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-ből 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.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát.

Idiopátiás tüdőfibrózis (IPF)

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

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

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hasnyálmirigy-gyulladás
- vastagbélgyulladás
- súlyos májproblémák
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia)
- magas vérnyomás (hipertónia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti.
- viszketés
- szívroham
- hajhullás (alopécia)
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria)

Nem ismert (az előfordulás gyakorisága rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- veseelégtelenség
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio)

Egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibrotikus szövetközi tüdőbetegségek (ILD-k)

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

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

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- testtömeg-csökkenés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- vérzés;
- súlyos májproblémák;
- kiütés;
- fejfájás.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vastagbélgyulladás;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- viszketés;
- szívroham;
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

Nem ismert (az előfordulás gyakorisága rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- veseelégtelenség;

- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio).

Szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD)

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- hányinger;
- hányás;
- alhasi fájdalom;
- krónikus májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérzés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- étvágytalanság;
- testtömegcsökkenés;
- fejfájás.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vastagbélgyulladás;
- súlyos májproblémák;
- veseelégtelenség;
- alacsony vértáncszám (trombocitópénia);
- kiütés;
- viszketés.

Nem ismert (az előfordulás gyakorisága rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- szívroham;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio);
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban 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 buborécsomagoláson 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 buborécsomagolás kinyílt vagy egy kapszula eltört.

Ha érintkezésbe kerül a kapszula tartalmával, azonnal mosson kezet bő vízzel (lásd 3. pont).

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) (lásd 2. pont)
- 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 kiserelésben van forgalomban:

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

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Ofev 150 mg lágy kapszula nintedanib

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

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, 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 betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató 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 az úgynevezett tirozinkináz-gátlók csoportjába tartozó nintedanib nevű hatóanyagot tartalmazza, amelyet ismeretlen eredetű (idiopátiás) tüdőfibrózis (IPF), egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus, fibrotikus, kötőszöveti (intersticiális) tüdőbetegségek (ILD-k) és szisztémás sclerosissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD) kezelésére alkalmaznak felnőtteknél.

Idiopátiás tüdőfibrózis (IPF)

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

Egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus, fibrotikus intersticiális tüdőbetegségek (ILD-k)

Az IPF mellett más olyan betegségek is léteznek, amelyekben a tüdőszövet megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik (tüdőfibrózis), és a betegség állapota egyre csak romlik (progresszív fenotípus). Ilyen betegség például a túlérzékenységi pneumonitisz, autoimmunILD (például a reumatoid artritisszel összefüggésben fellépőILD), idiopátiás nonspecifikus szövetközi tüdőgyulladás (intersticiális pneumonia), nem besorolható idiopátiás intersticiális pneumonia és egyébILD. Az Ofev segíti mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

Szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD)

A szisztémás szklerózis (SSc) vagy szkleroderma olyan ritka, krónikus autoimmun betegség, amely testszerte érinti a kötőszövetes állományt. Az SSc a bőr és egyéb belső szervek, például a tüdő fibrózisát (hegesedés és a szövet megkeményedése) okozza. Ha a fibrózis érinti a tüdőt, akkor az állapotot intersticiális tüdőbetegségnek (ILD) nevezik, így a betegség neve SSc-ILD. A tüdő fibrózisa rontja az oxigén vérbe történő szállításának hatékonyságát, és csökken a légzési kapacitás. Az Ofev segít mérsékelni a tüdőszövet további hegesedését és rugalmasságvesztését

2. Tudnivalók az Ofev szedése előtt

Ne szedje az Ofevet

- ha Ön terhes;
- 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, ha veseproblémái vannak vagy voltak korábban, vagy vizeletében emelkedett mennyiségű fehérjét mutattak ki,
- ha véralvadási zavarai vannak vagy voltak korábban,
- ha véralvadásgátló gyógyszereket (például warfarint, fenprokumont vagy heparint) szed a vérrögződés megelőzésének céljából,
- ha pifrenidont szed, mivel ez növelheti a hasmenés, hányinger, hányás és májproblémák kockázatát
- ha szívproblémái vannak vagy voltak korábban (például szívroham),
- ha a közelmúltban műtéten esett át. A nintedanib befolyásolhatja a sebgyógyulást. Ezért az Ofev-kezelést műtét esetén általában leállítják egy időre. Kezelőorvosa dönti el, hogy mikor kezdheti újra a gyógyszer szedését.
- ha magas a vérnyomása,
- ha a vérnyomása kórosan magas a tüdőereiben (pulmonális magas vérnyomás),
- ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.

Ezen információk alapján kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztethet, például ellenőrizheti az Ön 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 súlyos hasi fájdalmat vagy görcsöket tapasztal, és emellett vörös vér van a székletében vagy hasmenése van, mivel ezek a nem megfelelő vérellátásból eredő bélgyulladás tünetei lehetnek;
- ha valamelyik végtagjában fájdalom, duzzanat, vörösség, melegség jelentkezik, mivel ezek a vénák (a vérerek 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.
- ha véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot vagy zavartságot tapasztal. Ez a vérerek károsodásának a jele lehet, amely állapotot thromboticus microangiopathiának (TMA) nevezünk.

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 kezelésére szolgáló gyógyszer (ketokonazol);
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer (eritromicin);
- az immunrendszere 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

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

Az Ofev-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végeznie annak megerősítése céljából, hogy Ön nem terhes. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával.

Fogamzásgátlás

- A fogamzóképes korban lévő nőknek az Ofev szedésének megkezdésekor, a kezelés alatt, valamint a kezelés abbahagyása után még legalább 3 hónapon át nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a terhesség megelőzése céljából.
- Kezelőorvosával meg kell beszélnie, hogy melyek az Ön számára legmegfelelőbb fogamzásgátló módszerek.
- A hányás és/vagy a hasmenés, vagy más emésztőrendszeri állapotok hatással lehetnek a szájon át szedett hormonális fogamzásgátlók (például fogamzásgátló tabletták) felszívódására, ezáltal csökkenthetik azok hatékonyságát. Ezért amennyiben ezeket a tüneteket tapasztalja, keresse fel kezelőorvosát, hogy megbeszélhessék egy alternatív, megfelelőbb fogamzásgátló módszer alkalmazását.
- Ha az Ofev-kezelés alatt teherbe esik, vagy úgy gondolja, hogy terhes, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Szoptatás

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 szójaecitint 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 a kapszulákat. A kapszulát étellel javasolt bevennie, vagyis étkezés közben vagy közvetlenül étkezés előtt vagy után. Ne nyissa fel illetve ne törje össze a kapszulát (lásd 5. pont).

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-ből 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.

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát.

Idiopátiás tüdőfibrozis (IPF)

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

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

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

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

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hasnyálmirigy-gyulladás
- vastagbélgyulladás
- súlyos májproblémák
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia)
- magas vérnyomás (hipertónia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti.
- viszketés
- szívroham
- hajhullás (alopécia)
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria)

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

- veseelégtelenség
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio)

Egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibrotikus szövetközi tüdőbetegségek (ILD-k)

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

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

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- testtömeg-csökkenés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- vérzés;
- súlyos májproblémák;
- kiütés;
- fejfájás.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vastagbélgyulladás;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- viszketés;

- szívroham;
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

Nem ismert (az előfordulás gyakorisága rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- veseelégtelenség;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio).

Szisztémás szklerosissal társuló interstitialis tüdőbetegség (SSc-ILD)

Nagyon gyakori mellékhatások (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

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

Gyakori mellékhatások (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vérzés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- étvágytalanság;
- testtömegcsökkenés;
- fejfájás.

Nem gyakori mellékhatások (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)

- vastagbélgyulladás;
- súlyos májproblémák;
- veseelégtelenség;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- kiütés;
- viszketés.

Nem ismert (az előfordulás gyakorisága rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- szívroham;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurysma és arteria-dissectio);
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél 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.

Ha érintkezésbe kerül a kapszula tartalmával, azonnal mosson kezet bő vízzel (lásd 3. pont).

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) (lásd 2. pont)
- 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 × 1 db lágy kapszula perforált alumínium/alumínium egyadagos buboréksomagolásban
- 60 × 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
55216 Ingelheim am Rhein
Németország

Gyártó

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

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

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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