

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Ofev 100 mg mjúk hylki

Ofev 150 mg mjúk hylki

## 2. INNIHALDSLÝSING

Ofev 100 mg mjúk hylki

Hvert mjúkt hylki inniheldur 100 mg nintedanib (sem esílat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 100 mg mjúkt hylki inniheldur 1,2 mg af sojalesítíni.

Ofev 150 mg mjúk hylki

Hvert mjúkt hylki inniheldur 150 mg nintedanib (sem esílat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 150 mg mjúkt hylki inniheldur 1,8 mg af sojalesítíni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Mjúkt hylki (hylki).

Ofev 100 mg mjúk hylki

Ofev 100 mg mjúk hylki eru ferskjulit, ógegnisæ, aflöng mjúk gelatínhylki með merki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim og „100“ áprentað í svörtum lit á annarri hliðinni.

Ofev 150 mg mjúk hylki

Ofev 150 mg mjúk hylki eru brún, ógegnisæ, aflöng mjúk gelatínhylki með merki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim og „150“ áprentað í svörtum lit á annarri hliðinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Ofev er ætlað fullorðnum til meðferðar við lungnatrefjun af óþekktri orsök (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF).

Ofev er einnig ætlað fullorðnum til meðferðar á öðrum langvinnum trefjandi millivefslungna-sjúkdómum (interstitial lung diseases, ILD) með framsækinni svipgerð (sjá kafla 5.1).

Ofev er ætlað fullorðnum til meðferðar við millivefslungnasjúkdómi tengdum útbreiddu herslismeini (systemic sclerosis associated interstitial lung disease, SSc-ILD).

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Meðferð skal hafin af læknum sem hafa reynslu af meðferð sjúkdóma þar sem notkun Ofev er samþykkt.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 150 mg af nintedanibi tvisvar á dag með u.þ.b. 12 klukkustunda millibili.

100 mg skammtur tvisvar á dag er einungis ráðlagður fyrir sjúklinga sem ekki þola 150 mg skammt tvisvar á dag.

Ef gleymist að taka skammt skal taka ráðlagðan skammt á næsta tíma samkvæmt áætlun. Ef skammtur gleymist skal ekki taka viðbótarskammt. Ekki má fara umfram ráðlagðan hámarksskammt sem er 300 mg á dag.

#### *Skammtaaðlögun*

Auk meðhöndlunar á einkennum, ef svo á við, gæti meðhöndlun aukaverkana Ofev (sjá kafla 4.4 og 4.8) falið í sér að minnka skammta og gera tímabundið hlé á meðferð þar til aukaverkunin hefur náð því stigi að meðferðin geti haldið áfram. Hefja má meðferð með Ofev aftur að nýju með fullum skammti (150 mg tvisvar á dag) eða hinum minnkaða skammti (100 mg tvisvar á dag). Ef sjúklingur þolir ekki 100 mg tvisvar á dag skal hætta meðferð með Ofev.

Ef niðurgangur, ógleði og/eða uppköst er viðvarandi þrátt fyrir viðeigandi stuðningsmeðferð (þ.m.t. uppsölustillandi meðferð), getur verið nauðsynlegt að minnka skammtinn eða gera hlé á meðferðinni. Meðferðina má hefja aftur með minni skammti (100 mg tvisvar á dag) eða með fullum skammti (150 mg tvisvar á dag). Ef verulegur niðurgangur, ógleði og/eða uppköst er viðvarandi þrátt fyrir einkenameðferð, skal hætta meðferð með Ofev (sjá kafla 4.4).

Ef gera verður hlé á meðferð vegna hækkaðra gilda aspartatamínótransferasa (ASAT) eða alanínamínótransferasa (ALAT) umfram 3 x eðlileg efri mörk má hefja meðferð með Ofev aftur að nýju með minnkuðum skammti (100 mg tvisvar á dag) sem auka má í fullan skammt (150 mg tvisvar á dag) þegar gildi transamínasa hafa náð upphafsgildum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

#### Sérstakir sjúklingahópar

*Aldraðir sjúklingar (65 ára og eldri).*

Ekki sást neinn heildarmunur á öryggi og verkun hjá öldruðum sjúklingum. Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrir fram á grundvelli aldurs sjúklings. Sjúklingar 75 ára og eldri gætu verið líklegri til að þarfnast minni skammts til að ráða bót á aukaverkunum (sjá kafla 5.2).

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er nauðsynlegt að aðlaga upphafsskammt hjá sjúklingum með vægt eða miðlungsmikið skerta nýrnastarfsemi. Öryggi, verkun og lyfjahvörf nintedanibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.).

#### *Skert lifrarástarfsemi*

Hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarástarfsemi (Child Pugh A) er ráðlagður skammtur af Ofev 100 mg tvisvar á dag með um 12 klukkustunda millibili. Íhuga skal að stöðva eða gera hlé á meðferð til að meðhöndla aukaverkanir hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarástarfsemi (Child Pugh A). Öryggi og verkun nintedanib hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi sem flokkast sem Child Pugh B og C. Meðferð með Ofev er ekki ráðlögð fyrir sjúklinga með miðlungsmikla (Child Pugh B) og alvarlega (Child Pugh C) skerta lifrarástarfsemi (sjá kafla 5.2).

#### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Ofev hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

Ofev er til inntöku. Kyngja skal hylkjunum í heilu lagi með vatni og helst með mat. Ekki má tyggja hylkin. Ekki má opna eða mylja hylkið (sjá kafla 6.6).

### **4.3 Frábendingar**

- Meðganga (sjá kafla 4.6)
- Ofnæmi fyrir nintedanibi, jarðhnetum eða soja eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Meltingarfæri

##### *Niðurgangur*

Í klínísku rannsóknunum (sjá kafla 5.1) var niðurgangur algengasta aukaverkunin tengd maga og meltingarfærum sem tilkynnt var um (sjá kafla 4.8). Hjá flestum sjúklingum var aukaverkunin væg eða miðlungsalvarleg og kom fram á fyrstu 3 mánuðum meðferðar.

Tilkynnt hefur verið um alvarleg tilvik niðurgangs sem leiddu til vökvaskorts og truflana á blóðsöltum eftir markaðssetningu. Um leið og fyrstu merkja um niðurgang verður vart skal meðhöndla sjúklinga með því að veita næga vökvun og stoppandi lyf, s.s. lóperamíð, og nauðsynlegt gæti verið að minnka skammtinn eða gera hlé á meðferð. Hefja má meðferð með Ofev aftur að nýju með minnkuðum skammti (100 mg tvisvar á dag) eða fullum skammti (150 mg tvisvar á dag). Í tilfalli viðvarandi alvarlegs niðurgangs þrátt fyrir meðferð við einkennum skal hætta meðferð með Ofev.

##### *Ógleði og uppköst*

Af aukaverkunum tengdum meltingarvegi var oft tilkynnt um ógleði og uppköst (sjá kafla 4.8). Hjá flestum sjúklingum sem fengu ógleði eða uppköst var tilvikið vægt eða miðlungsalvarlegt. Í klínískum rannsóknum leiddi ógleði til þess að hætta þurfti meðferð með Ofev hjá allt að 2,1% sjúklinga og uppköst leiddi til þess að hætta þurfti meðferð með Ofev hjá allt að 1,4% sjúklinga.

Ef einkenni hverfa ekki þrátt fyrir viðeigandi stuðningsmeðferð (þ.á m. með uppsölustillandi lyfjum) gæti þurft að minnka skammta eða gera hlé á meðferð. Hefja má meðferð aftur að nýju með minnkuðum skammti (100 mg tvisvar á dag) eða fullum skammti (150 mg tvisvar á dag). Ef alvarleg einkenni eru viðvarandi skal hætta meðferð með Ofev.

##### Lifrarstarfsemi

Öryggi og verkun Ofev hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með meðalskerta (Child Pugh B) eða alvarlega (Child Pugh C) skerta lifrarstarfsemi. Þess vegna er meðferð með Ofev ekki ráðlögð fyrir slíka sjúklinga (sjá kafla 4.2). Á grundvelli aukinnar útsetningar getur hættan á aukaverkunum aukist hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A). Sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A) skal meðhöndla með minnkuðum skammti af Ofev (sjá kafla 4.2 og 5.2).

Lifrarskemmdir af völdum lyfja hafa komið fram við meðferð með nintedaníbi, þ.m.t. alvarlegar lifrarskemmdir sem leiddu til dauða. Flestar aukaverkanir í lifur koma fram á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Því skal rannsaka gildi transamínasa og bílirúbíns áður en meðferð er hafin og á fyrsta mánuði meðferðar með Ofev. Síðan skal hafa eftirlit með sjúklingum með reglulegu millibili á næstu tveimur mánuðum meðferðar og reglulega þar á eftir, t.d. við hverja heimsókn sjúklings eða samkvæmt klínískum ábendingum.

Hækkun lifrarensíma (ALAT, ASAT, alkalískt fosfatasa í blóði (ALKP), gamma-glútamýl transferasa (GGT), sjá kafla 4.8) og bílirúbíns gengu til baka í meirihluta tilfella þegar skammtur var minnkaður eða hlé var gert á meðferðinni. Ef hækkun á transamínasa (ASAT eða ALAT) mælist  $> 3 \times$  eðlileg efri mörk er ráðlagt að minnka skammta eða gera hlé á meðferð með Ofev og hafa skal náðið eftirlit með sjúklingnum. Þegar gildi transamínasa hafa náð upphafsgildum má hefja meðferð með Ofev aftur að nýju með fullum skammti (150 mg tvisvar á dag) eða byrja á minnkuðum skammti (100 mg tvisvar á dag) sem auka má í fullan skammt (sjá kafla 4.2). Ef hækkun á gildum í lifrarprófunum tengjast klínískum merkjum eða einkennum lifrarskaða, s.s. gulu, skal hætta meðferð með Ofev fyrir fullt og allt. Kanna skal aðrar orsakir fyrir hækkun lifrarensíma.

Sjúklingar sem eru léttir ( $< 65$  kg), af asískum uppruna eða kvenkyns eru í aukinni hættu á hækkun lifrarensíma. Útsetning fyrir nintedaníbi jókst í línulegu sambandi við aldur sjúklings, sem einnig getur aukið hættu á hækkunum gildum lifrarensíma (sjá kafla 5.2). Ráðlagt er að fylgjast náðið með sjúklingum með þessa áhættuþætti.

### Nýrnastarfsemi

Tilkynnt hefur verið um tilvik skertrar nýrnastarfsemi/nýrnabilunar við notkun nintedanibs, sem í sumum tilvikum reyndist banvæn (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum meðan á meðferð með nintedanibi stendur, einkum sjúklingum með áhættuþætti tengda skertri nýrnastarfsemi/nýrnabilun. Ef um er að ræða skerta nýrnastarfsemi/nýrnabilun skal íhuga að aðlaga meðferðina (sjá kafla 4.2 Skammtaaðlögun).

### Blæðing

Hömlun á vaxtarþáttarviðtaka æðapels (VEGFR) gæti haft í för með sér aukna hættu á blæðingu. Sjúklingar sem vitað er að eru í áhættu fyrir blæðingum, þ.á m. sjúklingar með arfgenga blæðingarhneigð eða sjúklingar sem fá fullan skammt af segavarnarlyfi, voru ekki með í klínísku rannsóknunum. Tilkynnt hefur verið um blæðingartilvik, ekki alvarleg og alvarleg sem sum voru banvæn, eftir markaðssetningu lyfsins (að meðtöldum sjúklingum sem nota segavarnarlyf eða önnur lyf sem geta valdið blæðingu og þeim sem nota þau ekki). Þess vegna skal aðeins veita slíkum sjúklingum meðferð með Ofev ef áætlaður ávinningur er meiri en möguleg áhætta.

### Slagæðasegarek

Sjúklingar með sögu um nýlegt hjartadrep eða heilaslag voru útilokaðir frá klínísku rannsóknunum. Í klínísku rannsóknunum var sjaldan tilkynnt um slagæðasegarek (2,5% fyrir Ofev samanborið við 0,7% fyrir lyfleysu í INPULSIS; 0,9% fyrir Ofev samanborið við 0,9% fyrir lyfleysu í INBUILD; 0,7% fyrir Ofev samanborið við 0,7% fyrir lyfleysu í SENSCIS). Í INPULSIS-rannsóknunum fékk hærra hlutfall sjúklinga hjartadrep í Ofev hópnum (1,6%) samanborið við lyfleysuhópin (0,5%), en jafnvægi var á milli aukaverkana sem endurspegluðu blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta á milli Ofev- og lyfleysuhópna. Í INBUILD-rannsókninni kom hjartadrep sjaldan fram: 0,9% fyrir Ofev samanborið við 0,9% fyrir lyfleysu. Í SENSCIS-rannsókninni kom hjartadrep sjaldan fram hjá lyfleysuhópnum (0,7%) og kom ekki fram hjá Ofev hópnum. Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga sem eru í aukinni hættu gagnvart hjarta- og æðasjúkdómum, þ.m.t. þeirra sem eru með kransæðasjúkdóm. Íhuga skal að gera hlé á meðferð sjúklinga sem fá einkenni eða merki um bráða blóðþurrð í hjarta.

### Slagæðargúlpur og flysjun slagæðar

Notkun lyfja sem hamla ferli æðapelsvaxtarþáttar (VEGF) hjá sjúklingum með eða án háþrýstings getur stuðlað að myndun slagæðargúlps og/ eða flysjun slagæðar. Áður en notkun Ofev er hafin skal hafa þessa hættu sérstaklega í huga hjá sjúklingum með áhættuþætti eins og háþrýsting eða sögu um slagæðargúlp.

### Bláæðasegarek

Í klínísku rannsóknunum sást ekki aukin hættu á bláæðasegareki hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með nintedanibi. Vegna verkunarháttar nintedanibs gætu sjúklingar haft aukna hættu á bláæðasegareki.

### Rof í meltingarvegi og blóðþurrðarristolbólga

Í klínísku rannsóknunum var tíðni sjúklinga með götun allt að 0,3% í báðum meðferðarhópnum. Vegna verkunarháttar nintedanibs gætu sjúklingar haft aukna hættu á götun í meltingarvegi. Tilkynnt hefur verið um tilvik götunar í meltingarvegi og tilvik blóðþurrðarristolbólgu, sem sum voru banvæn, eftir markaðssetningu. Gæta skal sérstakrar varúðar við meðferð sjúklinga sem hafa gengist undir skurðaðgerð á kvið, eru með fyrri sögu um sár í meltingarvegi, sarpager (diverticular disease) eða sem fá samhliða meðferð með barksterum eða bólgueyðandi gigtarlyfjum. Meðferð með Ofev má aðeins hefja a.m.k. 4 vikum eftir skurðaðgerð á kvið. Hætta skal meðferð með Ofev fyrir fullt og allt hjá sjúklingum sem fá rof í meltingarveg eða blóðþurrðarristolbólgu. Í sérstökum undantekningartilvikum má hefja meðferð með Ofev á ný eftir að blóðþurrðarristolbólgan hefur gengið til baka að fullu og framkvæmt hefur verið nákvæmt mat á ástandi sjúklings og öðrum áhættuþáttum.

### Próteinmiga sem bendir til nýrnasjúkdóms (nephrotic range proteinuria) og segaöræðakvilli (thrombotic microangiopathy)

Tilkynnt hefur verið um mjög fá tilfelli próteinmigu sem bendir til nýrnasjúkdóms með eða án skertrar nýrnastarfsemi eftir markaðssetningu lyfsins. Vefjafræðilegar niðurstöður í einstökum tilvikum samræmdust smáæðakvilla í gauklum með eða án segamyndunar í nýrum. Einkenni hafa gengið til

baka eftir að meðferð með Ofev var hætt en í sumum tilvikum hefur orðið vart við lítilsháttar próteinmigu. Íhuga skal að gera hlé á meðferð hjá sjúklingum sem fá teikn eða einkenni nýrungaheilkennis.

Hemlar á ferli vaxtarþáttar æðapels (VEGF) hafa verið tengdir við segaöræðakvilla (TMA), þar á meðal hefur verið tilkynnt un örfá tilfelli í tengslum við nintedanib. Ef niðurstöður úr rannsóknum eða klínískar niðurstöður sem tengjast segaöræðakvilla koma fram hjá sjúklingi sem fær nintedanib, skal hætta meðferð með nintedanibi og framkvæma ítarlegt mat m.t.t. segaöræðakvilla.

#### Háþrýstingur

Gjöf Ofev getur hækkað blóðþrýsting. Mæla skal blóðþrýsting reglulega og samkvæmt klínískum ábendingum.

#### Lungnaháþrýstingur

Upplýsingar um notkun Ofev hjá sjúklingum með lungnaháþrýsting eru takmarkaðar.

Sjúklingar með marktækan lungnaháþrýsting (hjartastuðul  $\leq 2$  l/mín./m<sup>2</sup>, eprosténól/treprostiníl til inndælingar eða marktæka hægri hjartabilun) voru útilokaðir frá INBUILD- og SENCIS-rannsóknunum.

Ofev á ekki að nota hjá sjúklingum með alvarlegan lungnaháþrýsting. Ráðlagt er að fylgjast náið með sjúklingum með vægan til miðlungs mikinn lungnaháþrýsting.

#### Vandi við sáragræðslu

Ekki sást aukin tíðni skertrar sáragræðslu í klínísku rannsóknunum. Vegna verkunarháttar nintedanibs gæti lyfið skert græðingu sára. Engar sérstakar rannsóknir hafa verið gerðar til að rannsaka áhrif nintedanibs á sáragræðslu. Þess vegna skal aðeins hefja meðferð með Ofev eða halda henni áfram á ný, ef gera þarf hlé vegna aðgerðar, á grundvelli klíníks mats á því hvort græðsla sára sé nægjanleg.

#### Samhliða gjöf með pírfenidóni

Í sérhæfðri rannsókn á lyfjahvörfum var samhliða meðferð nintedanibs og pírfenidóns metin hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekkttri orsök. Niðurstöðurnar sýndu engar vísbendingar um marktækar lyfjahvarfamilliverkanir á milli nintedanibs og pírfenidóns í samsettri meðferð (sjá kafla 5.2). Þar sem öryggisupplýsingar beggja lyfja eru svipaðar má búast við viðbótar aukaverkunum, þ.m.t. í meltingarvegi og lifur. Ekki hefur verið sýnt fram á jafnvægi ávinnings og áhættu við samhliða meðferð með pírfenidóni.

#### Áhrif á QT-bil

Engar vísbendingar sáust um lengingu QT-bils með nintedanibi í klínísku rannsókninni (sjá kafla 5.1). Þar sem vitað er að sumir aðrir týrosínkínasahemlar hafa áhrif á QT-bil skal gæta varúðar þegar nintedanib er gefið sjúklingum sem gætu fengið lengingu QTc-bils.

#### Ofnæmisviðbrögð

Vitað er að matvæli úr sojaafurðum valda ofnæmisviðbrögðum, þar á meðal alvarlegu bráðafnæmi, hjá fólki með sojaofnæmi. Sjúklingar sem hafa ofnæmi fyrir jarðhnetupróteinum eru í aukinni hættu á að fá alvarleg ofnæmisviðbrögð við sojaafurðum.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### P-glykóprótein (P-gp)

Nintedanib er hvarfefni P-gp (sjá kafla 5.2). Samhliða gjöf með öflugra P-gp hemlinum ketókónazóli jók útsetningu fyrir nintedanibi 1,61-falt samkvæmt AUC og 1,83-falt samkvæmt  $C_{max}$  í sérstakri rannsókn á lyfjamilliverkunum. Í rannsókn á lyfjamilliverkunum með öflugra P-gp virkjanum rífampicíni minnkaði útsetning fyrir nintedanibi niður í 50,3% samkvæmt AUC og niður í 60,3% samkvæmt  $C_{max}$  við samhliða gjöf með rífampicíni samanborið við gjöf nintedanibs eins og sér. Gjöf öflugra P-gp hemla (t.d. ketókónazóls, erýtrómýsíns eða ciclósporíns) samhliða Ofev getur aukið útsetningu fyrir nintedanibi. Í slíkum tilvikum skal fylgjast náið með þoli sjúklingsins fyrir nintedanibi. Meðhöndlun aukaverkana kann að krefjast þess að gera þurfi hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð með Ofev (sjá kafla 4.2).

Öflugir P-gp virkjar (t.d. rifampicín, karbamazepín, fenýtóín og jóhannesarjurt) geta minnkað útsetningu fyrir nintedanibi. Íhuga skal að velja annað lyf til að gefa samhliða sem veldur engri eða lítilli mögulegri virkjun P-gp.

#### Cýtókróm (CYP)-ensím

Aðeins lítill hluti af umbrotum nintedanibs fór fram með CYP-umbrotsferli. Nintedanib og umbrotsefni þess, óbundni sýruhlutinn BIBF 1202 og glúkúroníð þess, BIBF 1202 glúkúroníð, hömlluðu hvorki né virkjuðu CYP-ensím í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.2). Á grundvelli CYP-umbrota eru þess vegna taldar litlar líkur á milliverkunum lyfja og nintedanibs.

#### Samhliða gjöf með öðrum lyfjum

Samhliða gjöf nintedanibs með hormónagetnaðarvörnum til inntöku hafði ekki marktæk áhrif á lyfjahvörf hormónagetnaðarvarna til inntöku (sjá kafla 5.2).

Samhliða gjöf nintedanibs og bosentans hafði ekki áhrif á lyfjahvörf nintedanibs (sjá kafla 5.2).

### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

#### Konur á barneignaraldri / getnaðarvarnir

Nintedanib getur valdið fösturskaða hjá mönnum (sjá kafla 5.3). Konum á barneignaraldri skal ráðlagt að forðast þungun meðan á meðferð með Ofev stendur og að nota öruggar aðferðir til getnaðarvarnar við upphaf meðferðarinnar, meðan á meðferðinni stendur og í minnst 3 mánuði eftir að síðasti skammtur af Ofev er tekinn. Nintedanib hefur ekki marktæk áhrif á útsetningu fyrir etínýlestradíóli og levónorgestreli í blóðvökva (sjá kafla 5.2). Verkun hormónagetnaðarvarna til inntöku getur verið skert vegna uppkasta og/eða niðurgangs eða annarra kvilla sem hafa áhrif á frásög. Ráðleggja skal konum sem taka hormónagetnaðarvarnir til inntöku og finna fyrir þessum kvillum að nota aðra mjög örugga getnaðarvörn.

#### Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Ofev á meðgöngu en forklínískar dýrarrannsóknir hafa sýnt fram á eiturvekun virka innihaldsefnisins á æxlun (sjá kafla 5.3). Þar sem nintedanib gæti valdið fösturskaða hjá mönnum má ekki nota það á meðgöngu (sjá kafla 4.3) og gera skal þungunarpróf áður en meðferð með Ofev er hafin og meðan á meðferðinni stendur, eftir því sem við á.

Kvenkynssjúklingum skal ráðlagt að láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef þær verða þungaðar meðan á meðferð með Ofev stendur.

Ef kona verður þunguð á meðan hún tekur Ofev skal hætta meðferðinni og upplýsa hana um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

#### Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um útskilnað nintedanibs og umbrotsefna þess í brjóstamjólk. Forklínískar rannsóknir sýndu að nintedanib og umbrotsefni þess skildust í litlu magni ( $\leq 0,5\%$  af skammtinum sem var gefinn) út í mjólk hjá mjólkandi rottum. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstgjöf meðan á meðferð með Ofev stendur.

#### Frjósemi

Á grundvelli forklínískra rannsókna eru engar vísbendingar um skerta frjósemi hjá karldýrum (sjá kafla 5.3). Í rannsóknum á í meðallagi langvarandi og langvarandi eitrun voru engar vísbendingar um skerta frjósemi kvenkyns rotta við almenna útsetningu sem er sambærileg við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum, 150 mg tvisvar á dag (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Ofev hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja á sjúklingum að gæta varúðar við akstur eða notkun véla meðan á meðferð með Ofev stendur.

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi

Þær aukaverkanir sem oftast var tilkynnt um í tengslum við notkun nintedanibs í klínískum rannsóknum og við notkun eftir markaðssetningu voru m.a. niðurgangur, ógleði og uppköst, kviðverkir, minnkuð matarlyst, minnkuð þyngd og hækkun á gildum lifrarensíma.

Upplýsingar um meðhöndlun valinna aukaverkana má finna í kafla 4.4.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Tafla 1 inniheldur samantekt á aukaverkunum lyfsins eftir líffæraflokki og tíðni samkvæmt eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).



**Tafla 1: Samantekt á aukaverkunum eftir tíðniflokki**

<b>Tíðni</b>			
<b>Liffæraflokkur</b> kjörheiti	<b>Lungnatrefjun</b> af óþekktri orsök	<b>Aðrir langvinnir trefjandi</b> millivefslungnasjúkdómar með framsækinni svipgerð	<b>Millivefslungnasjúkdómur</b> tengdur útbreiddu herslismeini
<b>Blóð og eitlar</b>			
Blóðflagnafæð	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
<b>Efnaskipti og næring</b>			
Þyngdartap	Algengar	Algengar	Algengar
Minnkuð matarlyst	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Vökvaskortur	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Hjarta</b>			
Hjartadrep	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Æðar</b>			
Blæðing (sjá kafla 4.4)	Algengar	Algengar	Algengar
Háþrýstingur	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
Slagæðargúlpur og flysjun slagæða	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt
<b>Meltingarfæri</b>			
Niðurgangur	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Ógleði	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Kviðverkir	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Uppköst	Algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Brisbólga	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Ristilbólga	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
<b>Lifur og gall</b>			
Lifrarskaði af völdum lyfja	Sjaldgæfar	Algengar	Sjaldgæfar
Hækkun á gildum lifrarensíma	Mjög algengar	Mjög algengar	Mjög algengar
Hækkun á gildum alanínamínótransferasa (ALAT)	Algengar	Mjög algengar	Algengar
Hækkun á gildum aspartatamínótransferasa (ASAT)	Algengar	Algengar	Algengar
Hækkun á gildum gamma-glútamýl- transferasa (GGT)	Algengar	Algengar	Algengar
Gallrauðadreyri	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
Hækkuð gildi alkalísks fosfatas í blóði (ALKP)	Sjaldgæfar	Algengar	Algengar
<b>Húð og undirhúð</b>			
Útbrot	Algengar	Algengar	Sjaldgæfar
Kláði	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar
Hármissir	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Nýru og þvagfæri</b>			
Nýrnabilun (sjá kafla 4.4)	Tíðni ekki þekkt	Tíðni ekki þekkt	Sjaldgæfar
Próteinmiga	Sjaldgæfar	Sjaldgæfar	Tíðni ekki þekkt
<b>Taugakerfi</b>			
Höfuðverkur	Algengar	Algengar	Algengar

## Lýsing á völdum aukaverkunum

### Niðurgangur

Í klínískum rannsóknum (sjá kafla 5.1) var oftast tilkynnt um niðurgang af tilvikum tengdum meltingarvegi. Hjá flestum sjúklingum var tilvikið vægt eða miðlungsalvarlegt. Meira en tveir þriðju sjúklinga sem fengu niðurgang tilkynntu um fyrstu einkenni hans á fyrstu þremur mánuðum meðferðar. Hjá flestum sjúklingum voru einkennin meðhöndluð með því að gefa stoppandi lyf, minnka skammta eða gera hlé á meðferð (sjá kafla 4.4). Yfirlit yfir niðurgang sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum er að finna í töflu 2:

**Tafla 2: Niðurgangur í klínískum rannsóknum á 52 vikum**

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Lyfleysa	Ofev	Lyfleysa	Ofev	Lyfleysa	Ofev
Niðurgangur	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Verulegur niðurgangur	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Niðurgangur sem leiddi til þess að minnka þurfti skammt Ofev	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Niðurgangur sem leiddi til þess að hætta þurfti meðferð með Ofev	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

### Hækkun á gildum lifrarensíma

Í INPULSIS-ránsóknunum var tilkynnt um hækkun gildi lifrarensíma (sjá kafla 4.4) hjá 13,6% sjúklinga sem fengu meðferð með Ofev samanborið við 2,6% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Í INBUILD-ránsókninni var tilkynnt um hækkun gildi lifrarensíma hjá 22,6% sjúklinga sem fengu meðferð með Ofev samanborið við 5,7% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Í SENSCIS-ránsókninni var tilkynnt um hækkun gildi lifrarensíma hjá 13,2% sjúklinga sem fengu meðferð með Ofev samanborið við 3,1% sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Hækkunir á lifrarensímum gengu til baka og tengdust ekki klínískt greinanlegum lifrarsjúkdómi. Sjá frekari upplýsingar um sérstaka sjúklingahópa, ráðlögð úrræði og aðlaganir á skömmtum í tilfelli niðurgangs og hækkana á lifrarensímum í köflum 4.4 og 4.2, talið í sömu röð.

### Blæðing

Í klínískum rannsóknum var tíðni sjúklinga sem fengu blæðingu örllítið hærrí hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Ofev eða sambærileg á milli meðferðararma (10,3% fyrir Ofev samanborið við 7,8% fyrir lyfleysu í INPULSIS; 11,1% fyrir Ofev samanborið við 12,7% fyrir lyfleysu í INBUILD; 11,1% fyrir Ofev samanborið við 8,3% fyrir lyfleysu í SENSCIS). Blóðnasir sem voru ekki alvarlegar voru algengustu blæðingartilvikin sem tilkynnt var um. Alvarleg blæðingartilvik komu fyrir með lágrí tíðni í meðferðarhópunum tveimur (1,3% fyrir Ofev samanborið við 1,4% fyrir lyfleysu í INPULSIS; 0,9% fyrir Ofev samanborið við 1,5% fyrir lyfleysu í INBUILD; 1,4% fyrir Ofev samanborið við 0,7% fyrir lyfleysu í SENSCIS).

Blæðingartilvik eftir markaðssetningu fela í sér en takmarkast ekki við blæðingu frá meltingarfærum, öndunarfærum og miðtaugakerfi, en algengast var að blæðingin væri frá meltingarfærum (sjá kafla 4.4).

### Próteinmiga

Í klínískum rannsóknum var tíðni sjúklinga sem fengu próteinmigu lág og sambærileg á milli meðferðararma (0,8% fyrir Ofev samanborið við 0,5% fyrir lyfleysu í INPULSIS; 1,5% fyrir Ofev samanborið við 1,8% fyrir lyfleysu í INBUILD; 1,0% fyrir Ofev samanborið við 0,0% fyrir lyfleysu í SENSCIS). Ekki hefur verið tilkynnt um nýrungaheilkenni í klínískum rannsóknum. Tilkynnt hefur verið um mjög fá tilfelli próteinmigu sem bendir til nýrnasjúkdóms með eða án skertrar nýrnastarfsemi eftir markaðssetningu lyfsins. Vefjafræðilegar niðurstöður í einstökum tilvikum samræmdust smáæðakvilla í gauklum með eða án segamyndunar í nýrum. Einkenni hafa gengið til baka eftir að meðferð með Ofev var hætt en í sumum tilvikum hefur orðið vart við lítilsháttar próteinmigu. Íhuga skal að gera hlé á meðferð hjá sjúklingum sem fá teikn eða einkenni nýrungaheilkennis (sjá kafla 4.4).

### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Ekki er til sértækt mótefni eða meðferð við ofskömmun Ofev. Tveir sjúklingar í krabbameinsáætluninni fengu ofskömmun, að hámarki 600 mg tvisvar á dag í allt að átta daga. Þær aukaverkanir sem sáust voru í samræmi við upplýsingar um öryggi nintedanibs, þ.e. hækkuð gildi lifrarensíma og einkenni frá meltingarfærum. Báðir sjúklingarnir fengu bata á þessum aukaverkunum. Í INPULSIS-rannsóknunum fékk einn sjúklingur fyrir slysi 600 mg á dag í alls 21 dag. Aukaverkun, sem ekki var alvarleg (nefkoksbólga), kom fram og gekk til baka á meðan rangur skammtur var gefinn án þess að aðrar tilkynntar aukaverkanir kæmu fram. Við ofskömmun skal gera hlé á meðferð og veita almenna stuðningsmeðferð eftir þörfum.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkínasahemill, ATC-flokkur: L01EX09

#### Verkunarháttur

Nintedanib er týrosínkínasahemill með litlum sameindum, þ. á m. blóðflagnaafleidds vaxtarþáttarviðtaka (PDGFR)  $\alpha$  og  $\beta$ , vaxtarþáttarviðtaka trefjakímfrumna (FGFR) 1-3 og VEGFR 1-3. Nintedanib hamlar auk þess kínösunum Lck (eítílfrumusértækum týrosín-próteínkínasa), Lyn (týrosín-próteínkínasa lyn), Src (týrosín-próteínkínasa src sem er forveri æxlisgena) og CSF1R (viðtaka fyrir frumuvaxtarþátt 1). Nintedanib binst á hamlandi hátt við bindingarhluta adenósínþrífosfats (ATP) í þessum kínösunum og hamlar ræsiferli innan frumu, sem sýnt hefur verið fram á að eigi þátt í meingerð við endurmyndun á trefjavef í millivefslungnasjúkdómum.

#### Lyfhrif

Sýnt hefur verið fram á í *in vitro* rannsóknum þar sem notaðar voru frumur úr mönnum, að nintedanib hamlar ferlum sem gert er ráð fyrir að hafi áhrif á upphaf trefjunarmeingerðar, losun trefjunarörvandi miðla frá einkjörnungafrumum í útæðablóði og skautun stórátfrumna til valkvæðrar virkjunar stórátfrumna. Sýnt hefur verið fram á að nintedanib hamlar grundvallarferlum við trefjun líffæra, fjölgun og dreifingu trefjakímfrumna og umbreytingu í virku vöðvatrefjakímfrumu svipgerðina og seytingu utanfrumuefnisins. Í dýrarrannsóknum með mörgum líkönum af lungnatrefjun af óþekktri orsök, útbreiddu herslismeini/millivefslungnasjúkdómi tengdu útbreiddu herslismeini, millivefslungnasjúkdómi tengdum iktsýki og annarri trefjun líffæra, hefur nintedanib sýnt fram á áhrif á bólgu og trefjun í lungum, húð, hjarta, nýrum og lifur. Nintedanib hafði einnig áhrif á virkni æðakerfisins. Það dró úr stýrðum frumudauða innanþekjufrumna í smáum æðum í húð og olli veiklun í endurmyndun æða í lungum með því að draga úr frumufjölgun í sléttum vöðvum í æðum, þykkt æðaveggja í lungum og hlutfalli stíflaðra lungnaæða.

#### Verkun og öryggi

##### *Lungnatrefjun af óþekktri orsök (IPF)*

Klínísk verkun nintedanibs hefur verið rannsökuð hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök í tveimur eins uppbyggðum tvíblindum, slembuðum III. stigs samanburðarrannsóknum (INPULSIS-1 (1199.32)) og INPULSIS-2 (1199.34)). Sjúklingar sem við upphaf höfðu þvingaða öndunarrýmd (FVC) < 50% af spágildi eða flæðisgetu kolmónoxíðs (DLCO, leiðrétt fyrir

blóðrauða) < 30% af spágildi við upphaf voru útilokaðir frá rannsóknunum. Sjúklingum var slembiraðað með hlutfallinu 3:2 í meðferð með Ofev 150 mg eða lyfleysu tvisvar á dag í 52 vikur.

Aðalendapunktur var árlegt hlutfall versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar (FVC). Aðrir lykilendapunktur voru breyting frá grunnildi á heildareinkunn í SGRQ spurningalista um öndun (Saint George's Respiratory Questionnaire) í 52. viku og tími að fyrstu versnun lungnatrefjunnar af óþekktri orsök.

#### Árlegt hlutfall versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar

Árlegt hlutfall versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar (í ml) minnkaði marktækt hjá sjúklingum sem fengu nintedanib miðað við sjúklinga sem fengu lyfleysu. Samræmi var á milli áhrifa meðferðar í rannsóknunum tveimur. Sjá niðurstöður hvorrar rannsóknar fyrir sig og samanteknar niðurstöður rannsóknanna í töflu 3.

**Tafla 3: Árlegt hlutfall versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar í rannsóknum INPULSIS-1, INPULSIS-2 og samanteknum gögnum þeirra - meðferðarþýði**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 Tekið saman	
	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag
Fjöldi greindra sjúklinga	204	309	219	329	423	638
Tíðni <sup>1</sup> (aukaverkanir) versnunar á 52 vikum	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Samanburður við lyfleysu						
Munur <sup>1</sup>		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
p-gildi		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

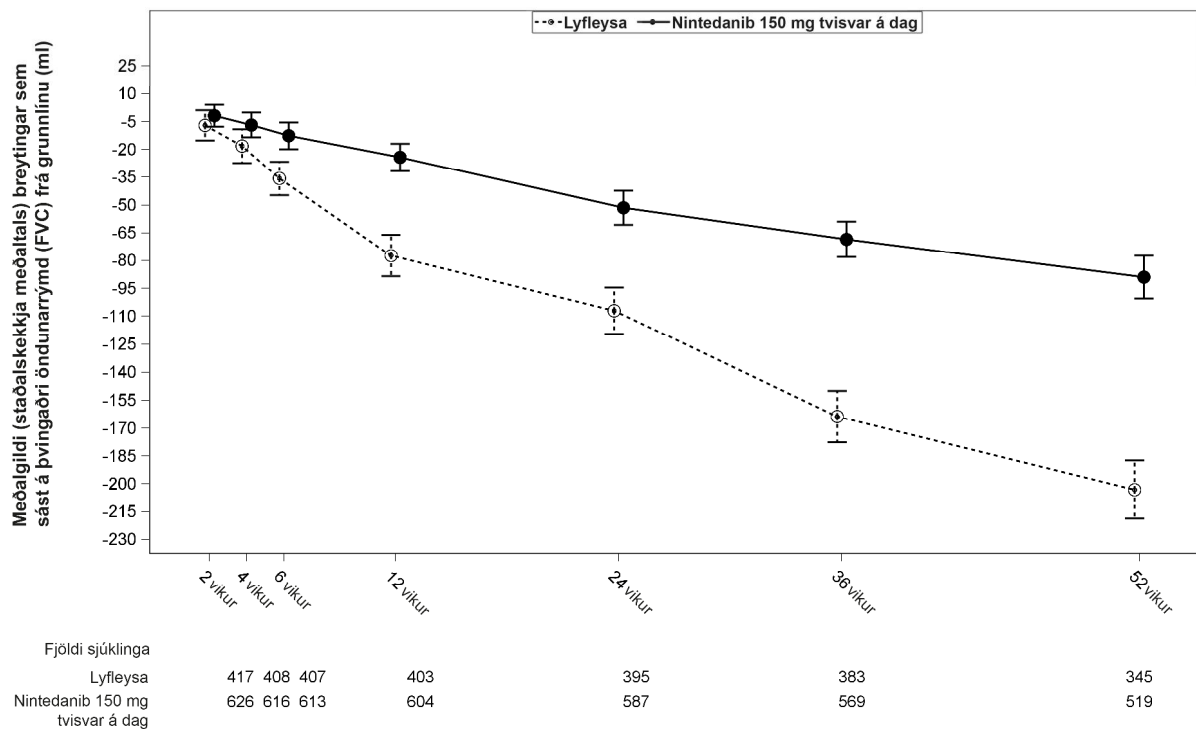
<sup>1</sup> Mat byggt á aðhvarfslíkani með slembistuðli.

CI: öryggismörk

Í næmisgreiningu, þar sem gert var ráð fyrir því að hjá sjúklingum sem gögn vantaði um í 52. viku yrði versnun þvingaðrar öndunarrýmdar eftir síðasta skrásetta gildi eins og hjá öllum sjúklingum sem fengu lyfleysu, var aðlagður mismunur á milli árlegs hlutfalls versnunar með nintedanibi og lyfleysu 113,9 ml á ári (95% CI 69,2, 158,5) í INPULSIS-1 og 83,3 ml á ári (95% CI 37,6, 129,0) í INPULSIS-2.

Sjá þróun breytinga frá grunnildi yfir tímabil í báðum meðferðarhópunum samkvæmt heildargreiningu á niðurstöðum INPULSIS-1 og INPULSIS-2 á mynd 1.

**Mynd 1: Meðalbreyting (staðalskekking meðaltals) sem sást á þvingaðri öndunarrýmnd frá grunnlínu (ml) yfir tímabil, rannsóknir INPULSIS-1 og INPULSIS-2 teknar saman**



Svarendagreining þvingaðrar öndunarrýmdar

Í báðum INPULSIS-rannsóknum var hlutfall svarenda með þvingaða öndunarrýmnd, sem skilgreindir voru sem sjúklingar með ekki meira en 5% heildarversnun á hlutfalli þvingaðrar öndunarrýmdar samkvæmt spá (þröskuldur sem er til marks um aukna dánartíðni hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök), marktækt hærra í hópnum sem fékk nintedanib en í þeim sem fékk lyfleysu. Svipaðar niðurstöður sást í greiningum með varfærari þröskuldi, 10%. Sjá niðurstöður hvorrar rannsóknar fyrir sig og samanteknar niðurstöður rannsókna í töflu 4.

**Tafla 4: Hlutfall svarenda með þvingaða öndunarrýmnd í 52. viku í rannsóknum INPULSIS-1, INPULSIS-2 og samanteknum gögnum þeirra - meðferðarþýði**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 tekið saman	
	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag
Fjöldi metinna sjúklinga	204	309	219	329	423	638
<b>5% mörk</b>						
Fjöldi (%) svarenda með þvingaða öndunarrýmnd <sup>1</sup>	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Samanburður við lyfleysu						
Líkinda- hlu tfall		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p-gildi <sup>2</sup>		0,0010		0,0011		< 0,0001
<b>10% mörk</b>						
Fjöldi (%) svarenda með þvingaða öndunarrýmnd <sup>1</sup>	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Samanburður við lyfleysu						
Líkinda- hlu tfall		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p-gildi <sup>2</sup>		0,0007		0,1833		0,0007

<sup>1</sup>Sjúklingar sem svara eru þeir sjúklingar sem hafa ekki meira en 5% eða 10% heildarversnun á hlutfalli þvingaðrar öndunarrýmndar samkvæmt spá, eftir þröskuldi og mati á þvingaðri öndunarrýmnd eftir 52 vikur.

<sup>2</sup>Byggt á aðfallsgreiningu hlutfalla.

*Tími að versnun (spá um  $\geq 10\%$  heildarversnun hlutfalls þvingaðrar öndunarrýmndar eða dauða)*

Hætta á versnun minnkaði tölfræðilega marktækt í báðum INPULSIS-rannsóknum hjá sjúklingum sem fengu meðferð með nintedanibi miðað við þá sem fengu lyfleysu. Í heildargreiningum var áhættuhlutfallið 0,60, sem bendir til 40% minni hættu á versnun hjá sjúklingum sem fá nintedanib miðað við þá sem fá lyfleysu.

**Tafla 5: Hlutfall svarenda með spá um  $\geq 10\%$  heildarversnun hlutfalls þvingaðrar öndunarrýmdar eða dauða á 52 vikum og tími að versnun í rannsóknunum INPULSIS-1 og INPULSIS-2 og samanteknum gögnum þeirra - meðferðarþýði**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 tekið saman	
	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag
Fjöldi í áhættu	204	309	219	329	423	638
Sjúklingar með tilvik, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Samanburður við lyfleysu <sup>1</sup>						
p-gildi <sup>2</sup>		0,0001		0,0054		< 0,0001
Áhættuhlutfall <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

<sup>1</sup> Byggt á gögnum sem safnað var í allt að 372 daga (52 vikur + 7 daga svigrúm).

<sup>2</sup> Byggt á Log-rank prófun.

<sup>3</sup> Byggt á aðhvarfslíkani Cox.

Breyting frá grunnildi á SGRQ heildareinkunn í 52. viku

Í heildargreiningunni á INPULSIS-rannsóknunum var grunnildi SGRQ heildareinkunnar 39,51 í hópnum sem fékk nintedanib og 39,58 í hópnum sem fékk lyfleysu. Áætluð meðalbreyting frá grunnildi á SGRQ heildareinkunn í 52. viku minni í hópnum sem fékk nintedanib (3,53) en þeim sem fékk lyfleysu (4,96) og var munur á milli meðferðarhópanna -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23; p=0,0923). Í heildina voru áhrif nintedanibs á heilsutengd lífsgæði samkvæmt SGRQ heildareinkunn væg og sýndu minni versnun en með lyfleysu.

Tími að fyrstu alvarlegu versnun lungnatrefjunar af óþekktri orsök

Í heildargreiningu á INPULSIS-rannsóknunum sást tölfræðilega minni hætta á fyrstu alvarlegu versnun hjá sjúklingum sem fengu nintedanib en þeim sem fengu lyfleysu. Sjá niðurstöður hvorrar rannsóknar fyrir sig og samanteknar niðurstöður rannsókna í töflu 6.

**Tafla 6: Tíðni sjúklinga með alvarlega versnun lungnatrefjunar af óþekktri orsök í 52 vikur og greining á tíma að fyrstu versnun byggð á tilvikum sem tilkynnt voru til rannsakanda í rannsóknunum INPULSIS-1, INPULSIS-2 og samanteknum gögnum þeirra - meðferðarþýði**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 tekið saman	
	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag
Fjöldi í áhættu	204	309	219	329	423	638
Sjúklingar með tilvik, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Samanburður við lyfleysu <sup>1</sup>						
p-gildi <sup>2</sup>		0,6728		0,0050		0,0823
Áhættuhlutfall <sup>3</sup>		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

<sup>1</sup> Byggt á gögnum sem safnað var í allt að 372 daga (52 vikur + 7 daga svigrúm).

<sup>2</sup> Byggt á Log-rank prófun.

<sup>3</sup> Byggt á aðhvarfslíkani Cox.

Í forskilgreindri næmisgreiningu var tíðni sjúklinga með minnst 1 versnun, samkvæmt mati nefndarinnar, sem kom fram innan 52 vikna, lægri í hópnum sem fékk nintedanib (1,9% sjúklinga) en í hópnum sem fékk lyfleysu (5,7% sjúklinga). Greining á tíma fram að greiningu metinna versnunartilvika með samanteknu gögnunum gaf áhættuhlutfallið 0,32 (95% CI 0,16, 0,65; p=0,0010).

#### Greining á lifun

Í forskilgreindu heildargreiningunni á gögnum um lifun í INPULSIS-rannsóknunum var heildardánartíðni á 52 vikna tímabili lægri í hópnum sem fékk nintedanib (5,5%) en í hópnum sem fékk lyfleysu (7,8%). Greining á tíma fram að dauðsfalli gaf áhættuhlutfallið 0,70 (95% CI 0,43, 1,12; p=0,1399). Niðurstöður fyrir alla endapunkta lifunar (svo sem dánartíðni meðan á meðferð stóð og tíðni dauðsfalla tengdum öndunarvegi) sýndu samræmdan tölfræðilegan mun sem var nintedanibi í hag.

**Tafla 7: Dánartíðni, dauðsföll af hvaða orsök sem er, á 52 vikna tímabili í rannsóknum INPULSIS-1, INPULSIS-2 og samanteknum gögnum þeirra - meðferðarþýði**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 og INPULSIS-2 tekið saman	
	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag
Fjöldi í áhættu	204	309	219	329	423	638
Sjúklingar með tilvik, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Samanburður við lyfleysu <sup>1</sup>						
p-gildi <sup>2</sup>		0,2880		0,2995		0,1399
Áhættuhlutfall <sup>3</sup>		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)

<sup>1</sup> Byggt á gögnum sem safnað var í allt að 372 daga (52 vikur + 7 daga svigrúm).  
<sup>2</sup> Byggt á Log-rank prófun.  
<sup>3</sup> Byggt á aðhvarfslíkani Cox.

#### Langtímameðferð með Ofev hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök (INPULSIS-ON)

Opin framhaldsrannsókn með Ofev tók til 734 sjúklinga með lungnatrefjun af óþekktri orsök. Sjúklingar sem luku 52 vikna meðferðartímabilinu í INPULSIS rannsókninni fengu opna meðferð með Ofev í framhaldsrannsókninni INPULSIS-ON. Miðgildi útsetningartíma hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Ofev, bæði í INPULSIS og INPULSIS-ON rannsóknunum, var 44,7 mánuðir (á bilinu 11,9-68,3). Könnunarendapunktur fyrir verkun fölu í sér árlegt hlutfall versunar þvingaðrar öndunarrýmdar yfir 192 vikur sem var -135,1 (5,8) ml/ári hjá öllum sjúklingum sem fengu meðferð og voru í samræmi við árlegt hlutfall versunar þvingaðrar öndunarrýmdar hjá sjúklingum sem fengu Ofev í INPULSIS III. stigs rannsóknunum (-113,6 ml á ári). Aukaverkanir Ofev sem komu fyrir í INPULSIS-ON voru í samræmi við þær sem komu fyrir í INPULSIS III. stigs rannsóknunum.

#### Sjúklingar með lungnatrefjun af óþekktri orsök og langt gengna skerðingu á lungnastarfsemi (INSTAGE)

INSTAGE var fjölsetra, fjölþjóðleg, framsýn, slembiröðuð, tvíblind klínísk rannsókn með samhliða hópnum hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök og langt gengna skerðingu á lungnastarfsemi (DLCO ≤ 35% spágildi), sem stóð í 24 vikur. 136 sjúklingar fengu einlyfjameðferð með Ofev. Niðurstöður aðalendapunkts sýndu lækun á heildarskori SGRQ (St Georges Respiratory Questionnaire) sem nam -0,77 einingum í viku W12, samkvæmt aðlagaðri meðalbreytingu frá grunnildi. Samanburður sem gerður var eftir á sýndi að versnun þvingaðrar öndunarrýmdar hjá þessum sjúklingum var í samræmi við versnun þvingaðrar öndunarrýmdar hjá sjúklingum sem ekki voru með jafn langt genginn sjúkdóm og fengu meðferð með Ofev í INPULSIS III. stigs rannsóknunum.



Öryggi og þol gagnvart Ofev hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök og langt gengna skerðingu á lungnastarfsemi var í samræmi við það sem fram kom í INPULSIS III. stigs rannsóknunum.

Viðbótarupplýsingar úr IV. stigs INJOURNEY rannsókninni með Ofev 150 mg tvisvar á dag auk viðbótar meðferðar með pirfenidóni

Samhliða meðferð nintedanibs og pirfenidóns var metin í opinni, slembaðri könnunarrannsókn með nintedanibi 150 mg tvisvar á dag auk viðbótar meðferðar með pirfenidóni (aukið í 801 mg þrisvar á dag) samanborið við nintedanib 150 mg eitt og sér tvisvar á dag hjá 105 slembiröðuðum sjúklingum í 12 vikur. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga með aukaverkanir í meltingarvegi frá grunnildi að 12. viku. Aukaverkanir í meltingarvegi voru tíðar og í samræmi við staðfest öryggissnið hvers þáttar. Algengustu aukaverkanirnar annars vegar hjá sjúklingum sem fengu pirfenidón ásamt nintedanibi og hinsvegar hjá sjúklingum sem fengu eingöngu nintedanib voru niðurgangur, ógleði og uppköst.

Meðaltal heildarbreytinga frá grunnildi á þvingaðri öndunarrýmd í 12. viku var  $-13,3$  (17,4) ml hjá sjúklingum sem fengu meðferð með nintedanibi auk viðbótar meðferðar með pirfenidóni ( $n=48$ ) samanborið við  $-40,9$  (31,4) ml hjá sjúklingum sem fengu meðferð með nintedanibi einu sér ( $n=44$ ).

*Aðrir langvinnir trefjandi millivefslungnasjúkdómar (interstitial lung diseases, ILD) með framsækinni svipgerð*

Klínísk verkun Ofev var rannsökuð hjá sjúklingum með aðra langvinna trefjandi millivefslungnasjúkdóma með framsækinni svipgerð í tvíblindri, slembaðri III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (INBUILD). Sjúklingar með lungnatrefjun af óþekktri orsök voru útilokaðir. Sjúklingar með klíníska greiningu á langvinnum trefjandi millivefslungnasjúkdómi voru valdir ef þeir voru með videigandi trefjun (meira en 10% trefjun) samkvæmt sneiðmyndatöku með hárrí upplausn (HRCT) og sýndu klínísk einkenni versnunar (skilgreind sem versnun þvingaðrar öndunarrýmdar (FVC)  $\geq 10\%$ , versnun þvingaðrar öndunarrýmdar  $\geq 5\%$  og  $< 10\%$  með versnandi einkennum eða versnun samkvæmt myndgreiningu, eða versnandi einkenni og versnun samkvæmt myndgreiningu síðustu 24 mánuðina fyrir skimun). Sjúklingar þurftu að vera með þvingaða öndunarrýmd hærrí eða jafnt og 45% af spágildi og flæðisgetu kolmónoxíðs (DLCO) 30% til 80% af spágildi. Sjúklingar þurftu að hafa sýnt fram á versnun þrátt fyrir videigandi klíníska meðferð á viðkomandi millivefslungnasjúkdómi.

Alls var 663 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort Ofev 150 mg tvisvar á dag eða samsvarandi lyfleysu í a.m.k. 52 vikur. Miðgildi útsetningar fyrir Ofev meðan á rannsókninni stóð var 17,4 mánuðir og meðalútsetning fyrir Ofev meðan á rannsókninni stóð var 15,6 mánuðir. Slembiröðun var lagskipt eftir trefjunarmynstri á HRCT samkvæmt mati með aflestri miðlægra aðila. Alls var 412 sjúklingum sem sýndu trefjunarmynstur sem líktist hefðbundinni millivefslungnabólgu á HRCT og 251 sjúklingi með önnur trefjunarmynstur á HRCT slembiraðað. Tvö samsett aðalþýði (co-primary) voru skilgreind fyrir greiningarnar í rannsókninni: allir sjúklingar (heildarþýði) og sjúklingar með trefjunarmynstur sem líktist hefðbundinni millivefslungnabólgu á HRCT. Sjúklingar með önnur trefjunarmynstur á HRCT voru „viðbótarþýði“.

Aðalendapunktur var árlegt hlutfall versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar (FVC) (í ml) á 52 vikum. Helstu aukaendapunktur voru heildarbreyting frá grunnildi á heildareinkunn á K-BILD spurningalista (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire) í 52. viku, tími fram að fyrstu bráðu versnun millivefslungnasjúkdóms og tími fram að dauðsfalli á 52 vikum.

Meðalaldur sjúklinga (staðalfrávik [SD, lágmark-hámark]) var 65,8 (9,8; 27-87) ár og spágildi fyrir meðalhlutfall þvingaðrar öndunarrýmdar var 69,0% (15,6; 42-137). Undirliggjandi klínískar greiningar á millivefslungnasjúkdómi hjá hópum sem tóku þátt í rannsókninni voru ofnæmslungnabólga (26,1%), millivefslungnasjúkdómur af völdum sjálfsöfnæmis (25,6%), sjálfvakinn ósértæk millivefslungnabólga (18,9%), óflokkanleg sjálfvakinn millivefslungnabólga (17,2%) og aðrir millivefslungnasjúkdómar (12,2%).

INBUILD rannsóknin var hvorki gerð né ætluð til að veita vísbendingar um ávinning af notkun nintedanibs hjá sértækum greiningarundirhópum. Sýnt var fram á stöðug áhrif hjá undirhópum á grundvelli greininga á millivefslungnasjúkdómi. Takmörkuð reynsla er af notkun nintedanibs við mjög fáttíðum framsæknum trefjandi millivefslungnasjúkdómum.

#### Árlegt hlutfall versunar þvingaðrar öndunarrýmdar

Árlegt hlutfall versunar þvingaðrar öndunarrýmdar (l ml) á 52 vikum var marktækt lækkað um 107,0 ml hjá sjúklingum sem fengu Ofev samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (tafla 8) sem samsvarar hlutfallslegum meðferðaráhrifum sem nema 57,0%.

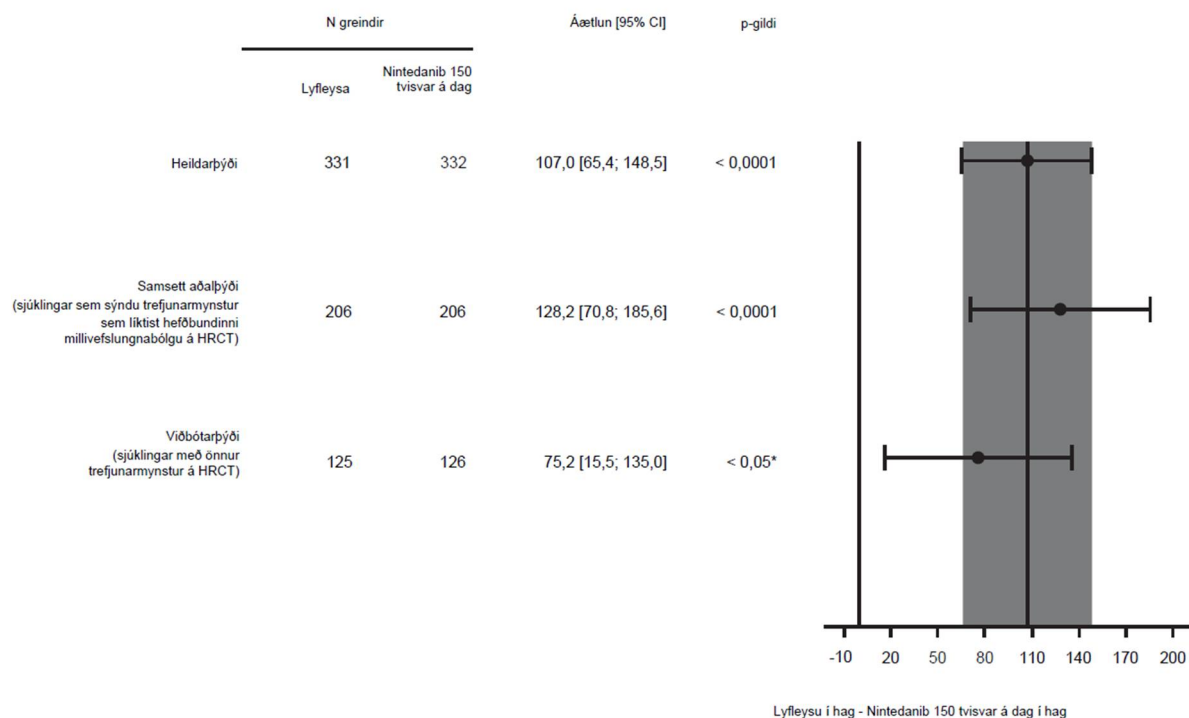
**Tafla 8: Árlegt hlutfall versunar þvingaðrar öndunarrýmdar (ml) á 52 vikum**

	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag
Fjöldi greindra sjúklinga	331	332
Tíðni <sup>1</sup> (staðalskekkja) versunar á 52 vikum	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Samanburður við lyfleysu		
Munur <sup>1</sup>		107,0
95% CI		(65,4; 148,5)
p-gildi		< 0,0001

<sup>1</sup>Byggt á aðhvarfslíkani með slembistuðli með föstum flokkanlegum áhrifum meðferðar, HRCT-mynstri, föstum stöðugum áhrifum af tíma, þvingaðri öndunarrýmd í upphafi [ml] og samspili meðferðar eftir tíma (treatment-by-time) og grunnildi eftir tíma (baseline-by-time).

Svipaðar niðurstöður komu í ljós hjá samsettu aðalþýði sjúklinga sem sýndu trefjunarmynstur sem líktist hefðbundinni millivefslungnabólgu á HRCT. Meðferðaráhrifin voru samsvarandi hjá viðbótarþýði sjúklinga með önnur trefjunarmynstur á HRCT (p-gildi samspils 0,2268) (mynd 2).

**Mynd 2 Forest línurit yfir árlegt hlutfall versunar þvingaðrar öndunarrýmdar (ml) á 52 vikum hjá sjúklingaþýðinu**



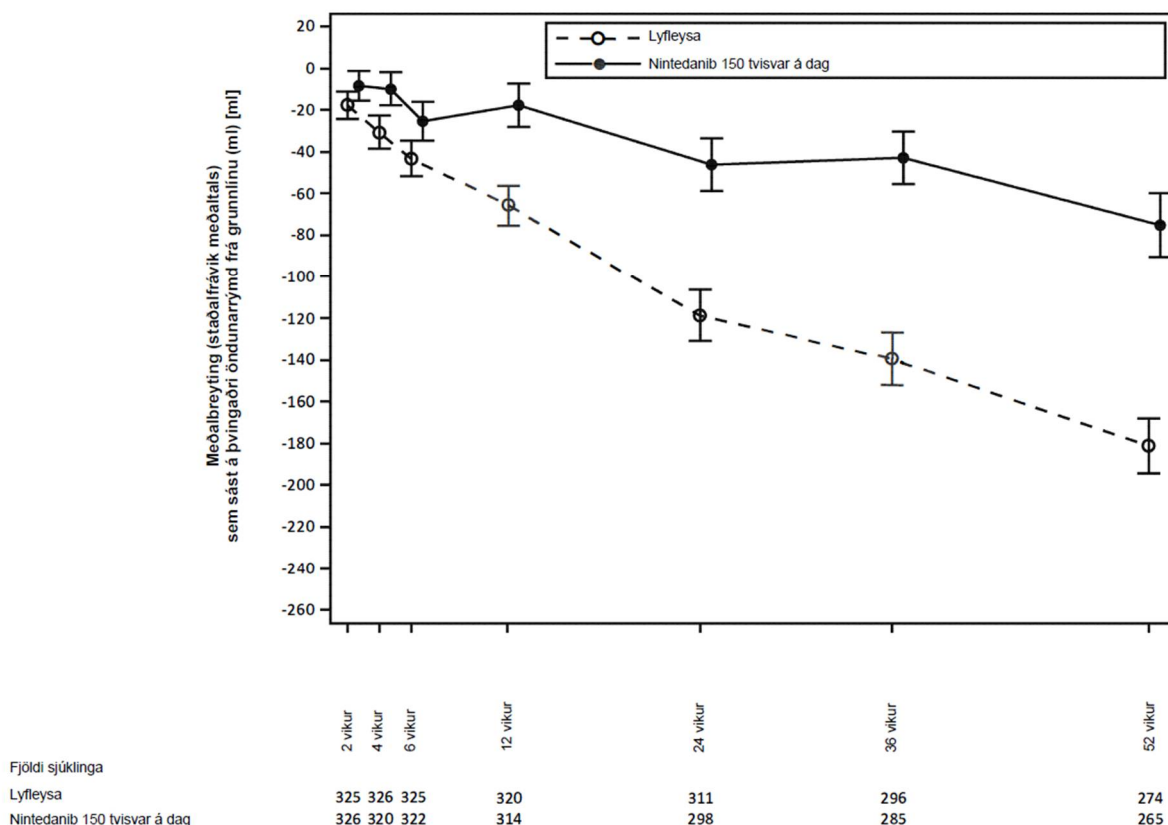
Nintedanib 150 tvisvar á dag - Munur fyrir lyfleysu á leiðréttu hlutfalli versunar þvingaðrar öndunarrýmdar [ml] á 52 vikum og með 95% öryggisbil

\* nafngildi p-gildis (p=0,014)

Niðurstöður áhrifa Ofev við að draga úr árlegu hlutfalli versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar voru staðfestar með öllum fyrirfram tilgreindum næmisgreiningum og samkvæmar niðurstöður komu fram hjá fyrirfram tilgreindum verkunarundirhópum: kyni, aldurshópi, kynþætti, spáðu grunnildi fyrir heildarversnun hlutfalls þvingaðrar öndunarrýmdar í upphafi og upphaflegri undirliggjandi klínískri greiningu á millivefslungnasjúkdómi hjá hópum.

Mynd 3 sýnir þróun breytinga á þvingaðri öndunarrýmd frá grunnildi yfir tímabil í meðferðarhópunum.

**Mynd 3 Meðalbreyting (staðalskekkja meðaltals) sem sást á þvingaðri öndunarrýmd frá grunnlínu (ml) á 52 vikum**



Að auki komu hagstæð áhrif Ofev fram í leiðréttu meðaltali heildarbreytingar frá grunnildi hlutfalls þvingaðrar öndunarrýmdar samkvæmt spá í viku 52. Leiðrétt meðaltal heildarbreytingar frá grunnildi á hlutfalli þvingaðrar öndunarrýmdar var lægra í nintedanib hópnum (-2,62%) en í lyfleysuhópnum (-5,86%). Leiðrétt meðalbreytingin á milli meðferðarhópanna var 3,24 (95% CI: 2,09; 4,40, nafngildi  $p < 0,0001$ ).

#### Greining á svarendum m.t.t. þvingaðrar öndunarrýmdar

Hlutfall svarenda m.t.t. þvingaðrar öndunarrýmdar, skilgreint sem sjúklingar með versnun á hlutfalli þvingaðrar öndunarrýmdar samkvæmt spá sem var ekki hærri en 5%, var hærra í Ofev hópnum samanborið við lyfleysu. Svipaðar niðurstöður komu fram í greiningum þar sem notaður var þröskuldurinn 10% (tafla 9).

**Tafla 9: Hlutfall svarenda með þvingaða öndunarrýmnd í 52. viku í INBUILD**

	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag
Fjöldi greindra sjúklinga	331	332
<b>5% þröskuldur</b>		
Fjöldi (%) svarenda með þvingaða öndunarrýmnd <sup>1</sup>	104 (31,4)	158 (47,6)
Samanburður við lyfleysu		
Líkindahlutfall <sup>2</sup>		2,01
95% CI		(1,46; 2,76)
Nafngildi p-gildis		< 0,0001
<b>10% þröskuldur</b>		
Fjöldi (%) svarenda með þvingaða öndunarrýmnd <sup>1</sup>	169 (51,1)	197 (59,3)
Samanburður við lyfleysu		
Líkindahlutfall <sup>2</sup>		1,42
95% CI		(1,04; 1,94)
Nafngildi p-gildis		0,0268

<sup>1</sup>Sjúklingar sem svara eru þeir sjúklingar sem hafa ekki meira en 5% eða 10% heildarversnun á hlutfalli þvingaðrar öndunarrýmndar samkvæmt spá, eftir þröskuldi og mati á þvingaðri öndunarrýmnd eftir 52 vikur (litið var á sjúklinga sem gögn vantaði um í viku 52 sem sjúklinga sem ekki svara).

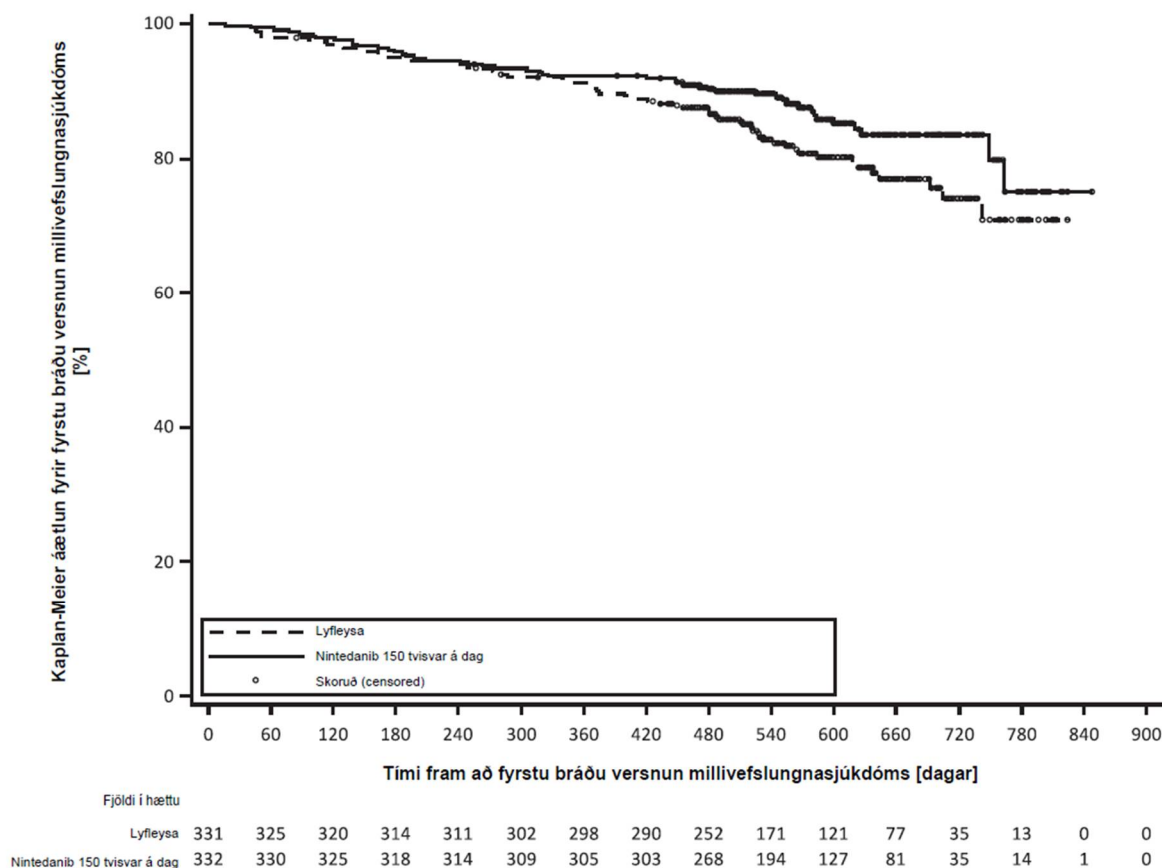
<sup>2</sup>Byggt á lógístísku aðhvarfslíkani með samfelldri skýribreytu fyrir hlutfall þvingaðrar öndunarrýmndar samkvæmt spá og tvöfaldri skýribreytu fyrir HRCT mynstur

*Tími fram að fyrstu bráðu versnun millivefslungnasjúkdóms eða dauðsfalli*

Meðan á rannsókninni stóð var hlutfall sjúklinga með a.m.k. eitt tilvik af fyrstu bráðu versnun millivefslungnasjúkdóms eða dauðsfall 13,9% í Ofev hópnum og 19,6% í lyfleysuhópnum. Áhættuhlutfall (HR) var 0,67 (95% CI: 0,46; 0,98; nafngildi p=0,0387), sem benti til 33% lækkunar á hættu á fyrstu bráðu versnun millivefslungnasjúkdóms eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem fengu Ofev samanborið við lyfleysu (mynd 4).

#### Mynd 4

#### Kaplan–Meier línurit yfir fyrstu bráðu versnun millivefslungnasjúkdóms eða dauðsfalls meðan á rannsókninni stóð



#### Greining á lifun

Hætta á dauðsfalli var minni hjá Ofev hópnum samanborið við lyfleysuhópinn. Áhættuhlutfall var 0,78 (95% CI: 0,50; 1,21; nafngildi  $p=0,2594$ ), sem benti til 22% minni hættu á dauðsfalli hjá sjúklingum sem fengu Ofev samanborið við lyfleysu.

#### Tími að versnun ( $\geq 10\%$ heildarversnun á hlutfalli þvingaðrar öndunarrýmdar samkvæmt spá) eða dauðfall

Í INBUILD-rannsókninni var hættu á versnun ( $> 10\%$  heildarversnun á hlutfalli þvingaðrar öndunarrýmdar samkvæmt spá) eða dauðfall minnkuð hjá sjúklingum sem fengu Ofev. Hlutfall sjúklinga með tilvik var 40,4% í Ofev hópnum og 54,7% í lyfleysuhópnum. Áhættuhlutfall var 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83;  $p=0,0003$ ), sem benti til 34% minni hættu á versnun ( $\geq 10\%$  heildarversnun á hlutfalli þvingaðrar öndunarrýmdar samkvæmt spá) eða dauðsfalli hjá sjúklingum sem fengu Ofev samanborið við lyfleysu.

#### Lífsgæði

Leiðrétt meðalbreyting frá grunnildi á heildareinkunn á K-BILD í 52. viku var -0,79 einingar í lyfleysuhópnum og 0,55 í Ofev hópnum. Munurinn á milli meðferðarhópanna var 1,34 (95% CI: -0,31; 2,98; nafngildi  $p=0,1115$ ).

Leiðrétt meðalbreyting frá grunnildi á heildareinkunn fyrir einkenni um mæði á L-PF (Living with Pulmonary Fibrosis) kvarðanum hjá einstaklingum með lungnatrefjun í viku 52 var 4,28 í Ofev hópnum samanborið við 7,81 í lyfleysuhópnum. Leiðréttur meðalmunur á milli hópanna Ofev í hag var -3,53 (95% CI: -6,14; -0,92; nafngildi  $p=0,0081$ ). Leiðrétt meðalbreyting frá grunnildi á heildareinkunn fyrir hósta hjá einstaklingum með lungnatrefjun í viku 52 var -1,84 hjá Ofev hópnum samanborið við 4,25 í lyfleysuhópnum. Leiðréttur meðalmunur á milli hópanna Ofev í hag var -6,09 (95% CI: -9,65; -2,53; nafngildi  $p=0,0008$ ).

## Millivefslungnasjúkdómur tengdur útbreiddu herslismeini (SSc-ILD)

Klínísk verkun Ofev var rannsökuð hjá sjúklingum með millivefslungnasjúkdóm tengdan útbreiddu herslismeini í tvíblindri, slembaðri III. stigs samanburðarrannsókn með lyfleysu (SENSCIS). Sjúklingar voru greindir með millivefslungnasjúkdóm tengdan útbreiddu herslismeini á grundvelli flokkunarviðmiða American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism frá 2013 fyrir útbreitt herslismein og sneiðmyndatöku með hárrí upplausn (HRCT) af brjósti sem tekin var innan síðustu 12 mánaða. Alls var 580 sjúklingum slembiraðað í hlutfallinu 1:1 til að fá annaðhvort Ofev 150 mg tvisvar á dag eða samsvarandi lyfleysu í a.m.k. 52 vikur og af þeim fengu 576 sjúklingar meðferð. Slembiröðun var lagskipt samkvæmt mótefnastöðu gegn tóþóísómerasa (ATA). Einstakir sjúklingar héldu áfram í blindaða rannsókn í allt að 100 vikur (miðgildi útsetningar fyrir Ofev 15,4 mánuðir; meðaltal útsetningar fyrir Ofev 14,5 mánuðir).

Aðalendapunktur var árlegt hlutfall versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar á 52 vikum. Lykilaukaendapunktur voru heildarbreyting frá grunnildi á leiðréttri Rodnan einkunn fyrir húð (modified Rodnan Skin Score, mRSS) í 52. viku og heildarbreyting frá grunnildi á heildareinkunn í SGRQ spurningalista (Saint George's Respiratory Questionnaire) í 52. viku.

Í heildarþýðinu voru 75,2% sjúklinganna kvenkyns. Meðalaldur (staðalfrávik [SD, lágmark-hámark]) var 54,0 (12,2; 20-79) ár. Í heildina var 51,9% sjúklinga með dreift útbreitt herslismein (SSc) í húð og 48,1% höfðu takmarkað útbreitt herslismein í húð. Meðaltími (SD) frá því að einkenni sem ekki voru Raynaud komu fyrst fram var 3,49 (1,7) ár. 49,0% sjúklinga voru í stöðugri meðferð með mýkófenólati í upphafi (46,5% mýkófenolat mófetíl, 1,9% mýkófenolat natríum, 0,5% mýkófenólsýra). Upplýsingar um öryggi sjúklinga sem voru á mýkófenólati í upphafi voru sambærilegar við upplýsingar um sjúklinga sem ekki voru á mýkófenólati.

### Árlegt hlutfall versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar

Árlegt hlutfall versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar (ml) á 52 vikum minnkaði marktækt um 41,0 ml hjá sjúklingum sem fengu Ofev samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (tafla 10) sem samsvarar hlutfallslegum meðferðaráhrifum sem nema 43,8%.

**Tafla 10: Árlegt hlutfall versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar (ml) á 52 vikum**

	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag
Fjöldi greindra sjúklinga	288	287
Tíðni <sup>1</sup> (staðalskekkja) versnunar á 52 vikum	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Samanburður við lyfleysu		
Munur <sup>1</sup>		41,0
95% CI		(2,9; 79,0)
p-gildi		< 0,05

<sup>1</sup>Byggt á aðhvarfslíkani með slembistuðli með föstum flokkanlegum áhrifum meðferðar, ATA-stöðu, kyni, föstum stöðugum áhrifum af tíma, þvingaðri öndunarrýmd í upphafi [ml], aldri, hæð og samspili meðferðar eftir tíma (treatment-by-time) og grunnildi eftir tíma (baseline-by-time). Slembuð áhrif voru meðtalin fyrir sjúklingasértækt ássnið og tíma. Skekkjur hjá sjúklingi (within-patient) miðuðust við ómótað samdreifnifylki. Breytileiki á milli einstaklinga miðaðist við dreifniliði ómótaðs samdreifnifylkis.

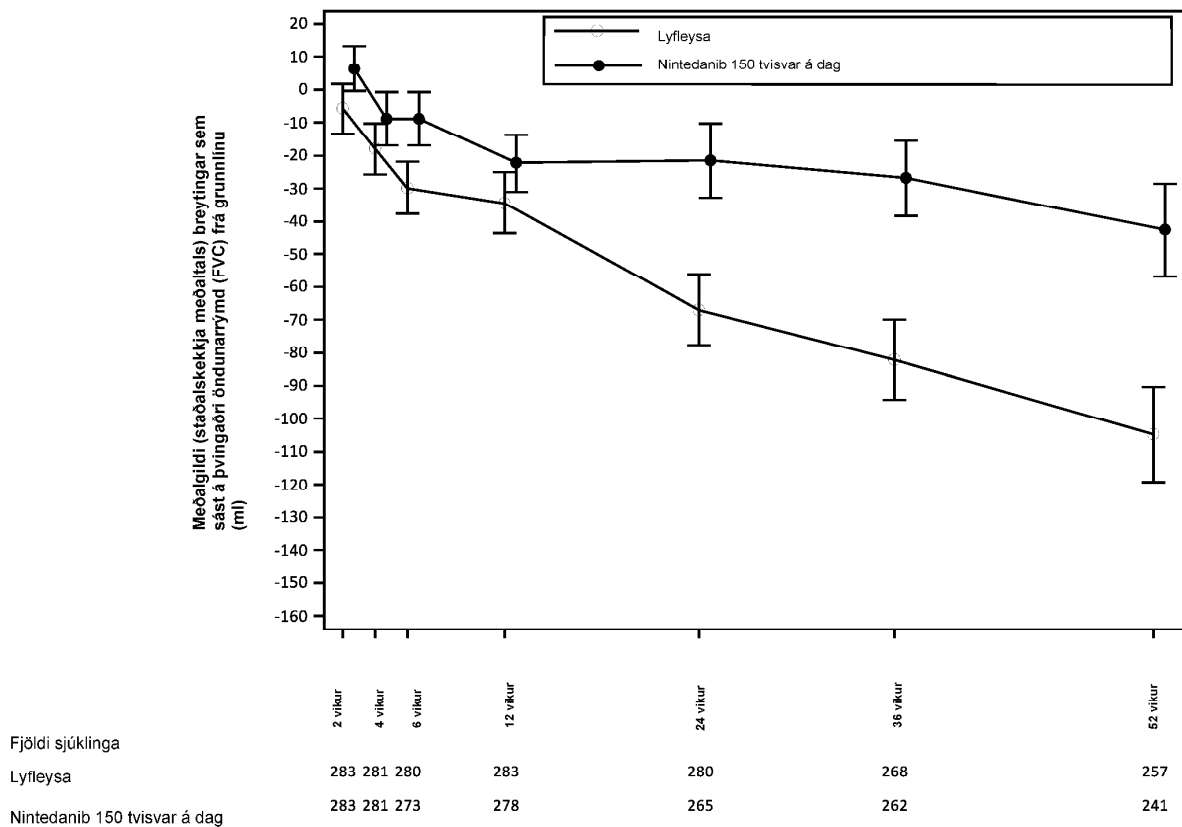
Áhrif Ofev við að draga úr árlegu hlutfalli versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar voru sambærileg í fyrirfram tilgreindum næmisgreiningum og ekkert misræmi greindist í fyrirfram tilgreindum undirhópum (t.d. eftir aldri, kyni og notkun mýkófenólats).

Að auki komu sambærileg áhrif á aðra endapunkta fram hvað varðar lungnastarfsemi, t.d. heildarbreytingu frá grunnildi á þvingaðri öndunarrýmd í ml í viku 52 (mynd 5 og tafla 11) og hlutfall versnunar þvingaðrar öndunarrýmdar í % samkvæmt spá á 52 vikum (tafla 12) sem gaf frekari staðfestingu á áhrifum Ofev við að hægja á framvindu millivefslungnasjúkdóms tengdum útbreiddu

herslismeini. Ennfremur var heildarversnun á þvingaðri öndunarrýmnd hjá færri sjúklingum í Ofev hópnum > 5% samkvæmt spá (20,6% í Ofev hópnum samanborið við 28,5% í lyfleysuhópnum, OR=0,65; p=0,0287). Hlutfallsleg versnun þvingaðrar öndunarrýmndar í ml > 10% var sambærileg hjá hópnum (16,7% í Ofev hópnum samanborið við 18,1% í lyfleysuhópnum, OR=0,91, p=0,6842). Í þessum greiningum voru gildi fyrir þvingaða öndunarrýmnd sem vantaði í viku 52 uppreiknuð með versta gildi sjúklingsins í meðferðinni.

Rannsóknargreining á gögnum fyrir allt að 100 vikur (hámarks lengd meðferðar í SENSICIS) benti til þess að áhrif meðferðar með Ofev við að hægja á framvindu milliveflungnasjúkdóms tengdum útbreiddu herslismeini héldust í meira en 52 vikur.

**Mynd 5: Meðalbreyting (staðalskekkja meðaltals) sem sást á þvingaðri öndunarrýmnd frá grunnlínu (ml) á 52 vikum**



**Tafla 11: Heildarbreyting frá grunnlínu (ml) á þvingaðri öndunarrýmnd í viku 52**

	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag
Fjöldi greindra sjúklinga	288	288
Meðaltal (staðalfrávik) við grunnlínu	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Meðalbreyting <sup>1</sup> (staðalskekkja) frá grunnlínu í viku 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Samanburður við lyfleysu		
Meðaltal <sup>1</sup>		46,4
95% CI		(8,1; 84,7)
p-gildi		< 0,05

<sup>1</sup>Byggt á blönduðu líkani fyrir endurtekna mælingar (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM), með föstum flokkunaráhrifum af ATA-stöðu, komu, samspili meðferðar eftir komu (treatment-by-visit), grunnlínu eftir komu (baseline-by-visit), aldri, kyni og hæð. Koma var endurtekna mælingin. Skekkjur hjá sjúklingi

(within-patient) voru byggðar á ómótuðu samdreifnifylki. Leiðrétt meðaltal var byggt á öllum greindum sjúklingum í líkaninu (ekki aðeins sjúklingum með grunnildi og mælingu í viku 52).

**Tafla 12: Árlegt hlutfall versunar þvingaðrar öndunarrýmdar (% spá) á 52 vikum**

	Lyfleysa	Ofev 150 mg tvisvar á dag
Fjöldi greindra sjúklinga	288	287
Tíðni <sup>1</sup> (staðalskekkja) versunar á 52 vikum	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Samanburður við lyfleysu		
Munur <sup>1</sup>		1,15
95% CI		(0,09; 2,21)
p-gildi		< 0,05

<sup>1</sup>Byggt á aðhvarfslíkani með slembistuðli með föstum flokkanlegum áhrifum meðferðar, ATA-stöðu, föstum stöðugum áhrifum af tíma, þvingaðri öndunarrýmd í upphafi [% spá] og samspili meðferðar eftir tíma (treatment-by-time) og grunnildi eftir tíma (baseline-by-time). Slembuð áhrif voru meðtalin fyrir sjúklingasértækt ássnið og tíma. Skekkjur hjá sjúklingi (within-patient) miðuðust við ómótað samdreifnifylki. Breytileiki á milli einstaklinga miðaðist við dreifniliði ómótaðs samdreifnifylks.

*Breyting frá grunnildi á leiðréttri Rodnan einkunn fyrir húð (modified Rodnan Skin Score, mRSS) í 52. viku*

Leiðrétt meðaltal heildarbreytingar frá grunnildi á mRSS í viku 52 var sambærilegt í Ofev hópnum (-2,17 (95% CI -2,69; -1,65)) og lyfleysuhópnum (-1,96 (95% CI -2,48; -1,45)). Leiðrétt meðalbreytingin á milli meðferðarhópnum var -0,21 (95% CI -0,94; 0,53; p=0,5785).

*Breyting frá grunnildi á heildareinkunn í SGRQ spurningalista (Saint George's Respiratory Questionnaire) í 52. viku*

Leiðrétt meðaltal heildarbreytingar frá grunnildi á heildareinkunn í SGRQ í viku 52 var sambærilegt í Ofev hópnum (0,81 (95% CI -0,92; 2,55)) og lyfleysuhópnum (-0,88 (95% CI -2,58; 0,82)). Leiðrétt meðalbreytingin á milli meðferðarhópnum var 1,69 (95% CI -0,73; 4,12; p=0,1711).

*Greining á lifun*

Dánartíðni í allri rannsókninni var sambærileg í Ofev hópnum (N=10; 3,5%) og lyfleysuhópnum (N=9; 3,1%). Greining á tíma fram að dauðsfalli í allri rannsókninni leiddi í ljós áhættuhlutfallið 1,16 (95% CI 0,47; 2,84; p=0,7535).

*QT-bil*

Í sérstakri rannsókn á sjúklingum með nýrnafrumkrabbamein voru QT-/QTc-bil skráð og kom í ljós að gjöf staks 200 mg skammts af nintedanibi til inntöku og margra 200 mg skammta af nintedanibi til inntöku tvisvar á dag í 15 daga lengdi ekki QTcF-bil.

*Börn*

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Ofev hjá öllum undirhópnum barna við lungnatrefjun af óþekktri orsök (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).



## 5.2 Lyfjahvörf

### Frásog

Nintedanib náði hámarksþéttni í plasma um það bil 2 til 4 klst. eftir inntöku í mjúkum gelatínhylkjum stuttu eftir máltíð (heildarsvið 0,5 til 8 klst.). Heildaraðgengi 100 mg skammts var 4,69% (90% CI: 3,615 - 6,078) hjá heilbrigðum einstaklingum. Frásog og aðgengi minnka vegna áhrifa flutningspróteins og verulegra umbrota við fyrstu umferð í lifur. Sýnt var fram á beint skammtasamræmi (dose proportionality) með því að auka útsetningu fyrir nintedanibi (skammtabil 50 - 450 mg einu sinni á dag og 150 - 300 mg tvisvar á dag). Plasmaþéttni við jafnvægi náðist eftir gjöf í að hámarki eina viku.

Eftir inntöku matar jókst útsetning nintedanibs um u.þ.b. 20% miðað við gjöf á fastandi maga (CI: 95,3 - 152,5%) og tölvarð á frásogi (miðgildi  $t_{max}$  á fastandi maga: 2,00 klst.; eftir máltíð: 3,98 klst.).

### Dreifing

Nintedanib dreifist með minnst tvíþrepa lyfjahvörfum. Eftir innrennsli í bláæð sást mikil dreifing ( $V_{ss}$ : 1.050 l, 45,0% gCV).

*In vitro* próteinbinding nintedanibs í blóðvökva manna var mikil með 97,8% bindingarhlutfalli. Albúmín í sermi er talið vera aðalbindipróteinið. Nintedanib dreifist helst í blóðvökva með hlutfall blóðs miðað við blóðvökva 0,869.

### Umbrot

Helsta umbrotaleið nintedanibs er vatnsrof esterasa sem býr til óbundna sýruhlutann BIBF 1202. BIBF 1202 fær í kjölfarið glúkúróníðtengingu frá úrídín-5'-dífosfó-glúkúrónósýltransferasaensímum (UGT-ensímum), nánar tiltekið UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 og UGT 1A10 við BIBF 1202 glúkúróníð.

Aðeins lítill hluti af umbrotum nintedanibs fór fram með CYP-umbrotaferli, þar sem CYP 3A4 ensímið var ríkjandi. Helsta CYP-háða umbrotaefnið fannst ekki í blóðvökva í rannsókn á frásogi, dreifingu, umbrotum og útskilnaði manna. *In vitro* voru CYP-háð umbrot um 5% miðað við um 25% esteraklofnun. Nintedanib, BIBF 1202 og BIBF 1202 glúkúróníð hömluðu ekki heldur eða virkjuðu CYP-ensím í forklínískum rannsóknum. Því er ekki gert ráð fyrir lyfjamilliverkunum á milli nintedanibs og CYP-hvarfefna, CYP-hemla eða CYP-virkja.

### Brotthvarf

Heildarplasmaúthreinsun var mikil eftir innrennsli í bláæð (úthreinsun: 1,390 ml/mín., 28,8% gCV). Útskilnaður hins óbreytta virka innihaldsefnis í þvagi innan 48 klst. var um 0,05% af skammtinum (31,5% gCV) eftir inntöku og um 1,4% af skammti (24,2% gCV) eftir gjöf með inndælingu í bláæð; nýrnaúthreinsun var 20 ml/mín. (32,6% gCV). Brotthvarf lyfjatengdrar geislavirkni eftir inntöku [ $^{14}C$ ] nintedanibs var aðallega með hægðum og galli (93,4% af skammti, 2,61% gCV). Útskilnaður um nýru var aðeins lítill hluti af heildarúthreinsun (0,649% af skammti, 26,3% gCV). Heildarendurheimt var talin full (meiri en 90%) innan 4 daga eftir gjöf skammts. Lokahelmingunartími nintedanibs var á milli 10 og 15 klst. (gCV % u.þ.b. 50%).

### Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf nintedanibs geta talist línuleg hvað varðar tíma (þ.e. yfirfæra má gögn um staka skammta yfir á gögn um marga skammta). Uppsöfnun eftir gjöf margra skammta var 1,04-föld fyrir  $C_{max}$  og 1,38-föld fyrir  $AUC_{\tau}$ . Lágstyrkur nintedanibs hélst stöðugur í meira en eitt ár.

### Flutningur

Nintedanib er hvarfefni P-gp. Upplýsingar um hugsanlega milliverkun nintedanibs við þetta flutningsprótein eru í kafla 4.5. Sýnt var fram á að nintedanib er ekki hvarfefni eða hemill OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 eða MRP-2 *in vitro*. Nintedanib er ekki heldur hvarfefni BCRP.

Aðeins möguleiki á veikri hömlun OCT-1, BCRP og P-gp sást *in vitro*, sem telst hafa lítið klínískt vægi. Sama gildir um nintedanib sem hvarfefni OCT-1.

#### Þýðisgreining á lyfjahvörfum hjá sérstökum sjúklingahópum

Lyfjahvörf nintedanibs voru svipuð hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum, sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök, sjúklingum með aðra langvinna trefjandi millivefslungnasjúkdóma með framsækinni svipgerð, sjúklingum með millivefslungnasjúkdóm tengdan útbreiddu herslismeini og krabbameinssjúklingum. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök og lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (N=1,191) og lýsandi rannsóknnum höfðu kyn (leiðrétt líkamsþyngd), vægt og miðlungsmikið skert nýrnastarfsemi (áætluð eftir kreatínínúthreinsun), áfengisneysla og arfgerð P-gp ekki áhrif á útsetningu fyrir nintedanibi. Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum gáfu til kynna að aldur, líkamsþyngd og kynþáttur hefðu væg áhrif á útsetningu fyrir nintedanibi (sjá að neðan). Vegna hins mikla mismunar á milli einstaklinga eru vægar aukaverkanir sem sjást í tengslum við útsetningu ekki taldar hafa klínískt vægi (sjá kafla 4.4).

#### *Aldur*

Útsetning fyrir nintedanibi jókst í línulegu sambandi við aldur.  $AUC_{\tau,ss}$  lækkaði um 16% hjá 45 ára gömlum sjúklingi og hækkaði um 13% hjá 76 ára gömlum sjúklingi miðað við 62 ára sjúkling sem miðgildi. Aldursbil greiningarinnar var 29 til 85 ár; um það bil 5% af þýðinu var eldri en 75 ára. Með þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sást u.þ.b. 20 - 25% aukning á útsetningu nintedanibs hjá sjúklingum 75 ára og eldri miðað við sjúklinga yngri en 65 ára.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á börnum.

#### *Líkamsþyngd*

Öfugt samband sást á milli líkamsþyngdar og útsetningar fyrir nintedanibi.  $AUC_{\tau,ss}$  hækkaði um 25% hjá sjúklingi sem var 50 kg (5. hundraðshlutamark) og lækkaði um 19% fyrir 100 kg sjúkling (95. hundraðshlutamark) miðað við 71,5 kg sjúkling sem miðgildi.

#### *Kynþáttur*

Meðalútsetning þýðis fyrir nintedanibi var 33 - 50% meiri hjá kínverskum, taivönskum og indverskum sjúklingum og 16% meiri hjá japönskum sjúklingum en 16 - 22% minni hjá kóreskum sjúklingum samanborið við sjúklinga af hvítum kynþætti (með leiðréttingu fyrir líkamsþyngd). Mjög takmarkaðar upplýsingar lágu fyrir um einstaklinga af svarta kynþættinum en þó á sama bili og hjá einstaklingum af hvítum kynþætti.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Í sérstakri I. stigs rannsókn með stökum skammti og í samanburði við heilbrigða einstaklinga var útsetning fyrir nintedanibi, samkvæmt  $C_{max}$  og AUC, 2,2 sinnum hærrí hjá sjálfboðaliðum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A; 90% CI 1,3-3,7 fyrir  $C_{max}$  og 1,2-3,8 fyrir AUC). Hjá sjálfboðaliðum með miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B) var útsetning 7,6 sinnum hærrí samkvæmt  $C_{max}$  (90% CI 4,4-13,2) og 8,7 sinnum hærrí (90% CI 5,7-13,1) samkvæmt AUC, samanborið við heilbrigða sjálfboðaliða. Einstaklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh C) hafa ekki verið rannsakaðir.

#### *Samhliðameðferð með pirfenidóni*

Í sérhæfðri rannsókn á lyfjahvörfum var samhliða meðferð nintedanibs og pirfenidóns metin hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök. Hópur 1 fékk stakan 150 mg skammt af nintedanibi fyrir og eftir aukningu í 801 mg af pirfenidóni þrisvar á dag við jafnvægi (N=20 sjúklingar fengu meðferð). Hópur 2 fékk meðferð með 801 mg af pirfenidóni þrisvar á dag við jafnvægi og framkvæmd var lyfjahvarfagreining fyrir og eftir a.m.k. 7 daga samhliða meðferð með 150 mg af nintedanibi tvisvar á dag (N=17 sjúklingar fengu meðferð). Í hópi 1 voru aðlöguð hlutföll margfeldismeðaltala (90% öryggisbil (CI)) 93% (57% - 151%) og 96% (70% - 131%) fyrir  $C_{max}$  og  $AUC_{0-tz}$  nintedanibs, í sömu röð (n=12 fyrir samanburð milli einstaklinga). Í hópi 2 voru hlutföll margfeldismeðaltala

(90% CI) 97% (86% - 110%) og 95% (86% - 106%) fyrir  $C_{\max}$  og  $AUC_{t,ss}$  pirfenidóns, í sömu röð (n=12 fyrir samanburð milli einstaklinga).

Niðurstöðurnar sýndu engar vísbendingar um marktækar lyfjahvarfamilliverkanir á milli nintedanibs og pirfenidóns í samsettri meðferð (sjá kafla 4.4).

#### *Samhliða meðferð með bosentani*

Í sérhæfðri rannsókn á lyfjahvörfum var samhliða meðferð Ofev og bosentans metin hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Þátttakendur fengu stakan 150 mg skammt af Ofev fyrir og eftir endurtekna 125 mg skammta af bosentani tvisvar á dag við jafnvægi. Aðlöguð hlutföll margfeldismeðaltala (90% öryggisbil (CI)) voru 103% (86% - 124%) og 99% (91% - 107%) fyrir  $C_{\max}$  og  $AUC_{0-tz}$  nintedanibs, í sömu röð (n=13), sem bendir til þess að samhliða gjöf nintedanibs og bosentans hafi ekki breytt lyfjahvörfum nintedanibs.

#### *Samhliða meðferð með hormónagetnaðarvörnum til inntöku*

Í sérhæfðri rannsókn á lyfjahvörfum fengu kvenkyns sjúklingar með millivefslungnasjúkdóm tengdan útbreiddu herslismeini stakan skammt af samsetningu með 30 µg af etínýlestradíóli og 150 µg af levónorgestrelí, fyrir og eftir 150 mg skammt af nintedanibi sem gefinn var tvisvar á dag í a.m.k. 10 daga. Aðlöguð hlutföll margfeldismeðaltala (90% öryggisbil (CI)) voru 117% (108% - 127%;  $C_{\max}$ ) og 101% (93% - 111%;  $AUC_{0-tz}$ ) hvað varðar etínýlestradíól og 101% (90% - 113%;  $C_{\max}$ ) og 96% (91% - 102%;  $AUC_{0-tz}$ ) hvað varðar levónorgestrel, í þessari röð (n=15), sem bendir til þess að samhliða gjöf nintedanibs hafi engin marktæk áhrif á útsetningu fyrir etínýlestradíóli og levónorgestrelí í plasma.

#### *Tengsl á milli útsetningar og svörunar*

Greiningar á útsetningu og svörun hjá sjúklingum með lungnatrefjun af óþekktri orsök og aðra langvinna trefjandi millivefslungnasjúkdóma með framsækinni svipgerð, bentu til vægra tengsla á milli útsetningar fyrir nintedanibi í plasma og hækkunar á ALAT og/eða ASAT. Raunverulegur gefinn skammtur gæti verið betra forspárgildi fyrir hættu á niðurgangi af hvaða umfangi sem er, jafnvel þótt ekki væri hægt að útiloka útsetningu í plasma sem ákvarðandi þátt hvað varðar áhættu (sjá kafla 4.4).

### **5.3 Forklínískar upplýsingar**

#### Almennar eiturverkanir

Rannsóknir á eiturverkunum hjá rottum og músum með stökum skömmtum sýndu litlar líkur á bráðum eiturverkunum af nintedanibi. Við rannsóknir á eiturverkunum hjá rottum með endurteknum skömmtum voru aukaverkanir (s.s. þykkun kastbrjósks, skemmdir í framtönnum) að mestu tengdar verkunarhætti (þ.e. hömlun VEGFR-2) nintedanibs. Þessar breytingar eru þekktar hjá öðrum VEGFR-2 hemlum og þær má flokka sem einkennandi fyrir lyfjaflokkinn.

Niðurgangur og uppköst ásamt minnkaðri fódurneyslu og líkamsþyngd sáust í rannsóknum á eiturverkunum hjá dýrum öðrum en nagdýrum.

Engar vísbendingar voru um hækkun gilda lifrarendsíma hjá rottum, hundum og cynomolgus-öpum. Vægar hækkunir á gildum lifrarendsíma, sem voru ekki vegna alvarlegra aukaverkana, svo sem niðurgangs, sáust aðeins hjá rhesus-öpum.

#### Eiturverkanir á æxlun

Hjá rottum sáust fósturvísis- og fósturlát og vanskapandi áhrif við útsetningu sem var minni en útsetning manna við ráðlagðan hámarksskammt, sem er 150 mg tvisvar á dag. Einnig sáust áhrif á þroska ásgrindar og stóru slagæðanna við útsetningu sem var minni en með meðferðarskömmtum.

Hjá kaninum sáust fósturvísis- og fósturlát og vanskapandi áhrif við útsetningu sem var u.þ.b. 3 sinnum meiri en útsetning við ráðlagðan hámarksskammt hjá mönnum en tvíráð merki um áhrif á þroska ásgrindar og hjarta í fósturvísis og fóstri sáust þegar við útsetningu sem var minni en við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, sem er 150 mg tvisvar á dag.

Í rannsóknum á þroska fyrir og eftir fæðingu hjá rottum sáust áhrif á þroska fyrir og eftir fæðingu við útsetningu sem var minni en við ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn.

Rannsókn á fjjósemi hjá karldýrum og þroska snemma á fósturskeiði og að hreiðrun hjá rottum leiddi ekki í ljós áhrif á æxlunarferri eða fjjósemi karldýra.

Hjá rottum skildist lítið magn af geislamerktu nintedanibi og/eða umbrotsefnum þess út í móðurmjólk ( $\leq 0,5\%$  af gefnum skammti).

Engar vísbendingar sáust í tveggja ára rannsóknum á krabbameinsvaldandi áhrifum um krabbameinsvaldandi áhrif nintedanibs á mýs og rottur.

Rannsóknir á eiturveikunum á erfðaeftni gáfu ekki vísbendingar um að nintedanib geti haft stökkbreytandi áhrif.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis  
þríglýseríð, meðallöng  
hörð fita  
lesítín (soja) (E322)

Hylkisskel  
gelatín  
glýseról (85%)  
títantvíoxíð (E171)  
rautt járnnoxíð (E172)  
gult járnnoxíð (E172)

Prentblek  
gljálakk  
svart járnnoxíð (E172)  
própýlenglýkól (E1520)

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

### 6.3 Geymsluþol

3 ár

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 25°C.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Ofev 100 mg mjúk hylki  
Ofev 100 mg mjúk hylki fást í eftirfarandi pakkningastærðum:  
- 30 x 1 mjúk hylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr áli/áli  
- 60 x 1 mjúk hylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr áli/áli

#### Ofev 150 mg mjúk hylki

Ofev 150 mg mjúk hylki fást í eftirfarandi þakningastærðum:

- 30 x 1 mjúk hylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr áli/áli

- 60 x 1 mjúk hylki í rifgötuðum stakskammtaþynnum úr áli/áli

Ekki er víst að allar þakningastærðir séu markaðssettar.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Þvo skal hendurnar tafarlaust með miklu vatni ef þær komast í snertingu við innihald hylkisins (sjá kafla 4.2).

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

### **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Þýskaland

### **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

#### Ofev 100 mg mjúk hylki

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

#### Ofev 150 mg mjúk hylki

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

### **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. janúar 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 23. september 2019

### **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

### Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**



## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

### 1. HEITI LYFS

Ofev 100 mg mjúk hylki  
nintedanib

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 100 mg nintedanib (sem esílat).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sojalesítín. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 x 1 mjúk hylki  
60 x 1 mjúk hylki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ofev 100 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

Ytri askja

### 1. HEITI LYFS

Ofev 150 mg mjúk hylki  
nintedanib

### 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hylki inniheldur 150 mg nintedanib (sem esílat).

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur sojalesítín. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

30 x 1 mjúk hylki  
60 x 1 mjúk hylki

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið við lægri hita en 25°C.  
Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Ofev 150 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Þynnupakkning**

**1. HEITI LYFS**

Ofev 100 mg hylki  
nintedanib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim (kennimerki)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Opnið ekki fyrr en rétt fyrir notkun.

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM**

**Þynnupakkning**

**1. HEITI LYFS**

Ofev 150 mg hylki  
nintedanib

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Boehringer Ingelheim (kennimerki)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

Opnið ekki fyrr en rétt fyrir notkun.

## **B. FYLGISEDILL**



## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Ofev 100 mg mjúk hylki nintedanib

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafraeðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ofev og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ofev
3. Hvernig nota á Ofev
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ofev
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Ofev og við hverju það er notað

Ofev sem inniheldur virka efnið nintedanib er lyf sem tilheyrir flokki svokallaðra týrósináshemla, og það er notað til meðferðar við lungnatrefjun af óþekktri orsök (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), öðrum langvinnum trefjandi millivefslungnasjúkdómum (interstitial lung diseases, ILD) með framsækinni svipgerð og millivefslungnasjúkdómi tengdum útbreiddu herslismeini (systemic sclerosis associated interstitial lung disease, SSc-ILD) hjá fullorðnum.

##### Lungnatrefjun af óþekktri orsök (IPF)

Lungnatrefjun af óþekktri orsök er ástand þar sem vefurinn í lungum verður þykkari, stífari og ör myndast með tímanum. Örin draga úr getu lungnanna til að flytja súrefni inn í blóðrásina og því verður erfðara að anda djúpt. Ofev hjálpar til við að draga úr frekari öramyndun og stífun lungnanna.

##### Aðrir langvinnir trefjandi millivefslungnasjúkdómar með framsækinni svipgerð

Til viðbótar við lungnatrefjun af óþekktri orsök eru til aðrir sjúkdómar sem valda því að vefurinn í lungum verður þykkari, stífari og ör myndast með tímanum (lungnatrefjun) sem heldur áfram að versna (framsækin svipgerð). Dæmi um þessa sjúkdóma eru ofnæmislungnabólga, millivefslungnasjúkdómar af völdum sjálfsofnæmis (t.d. millivefslungnasjúkdómur tengdur liðagigt), sjálfvakinn ósértæk millivefslungnabólga, óflokkanleg sjálfvakinn millivefslungnabólga og aðrir millivefslungnasjúkdómar. Ofev hjálpar til við að draga úr frekari öramyndun og stífun lungnanna.

##### Millivefslungnasjúkdómur tengdur útbreiddu herslismeini (SSc-ILD)

Útbreitt herslismein (SSc), sem einnig er þekkt sem herslishúð, er sjaldgæfur langvinnur sjálfsofnæmissjúkdómur sem hefur áhrif á bandvef í mörgum líkamshlutum. Útbreitt herslismein veldur trefjun (öramyndun og stífun) í húðinni og öðrum innri líffærum eins og lungum. Þegar trefjun hefur áhrif á lungun kallast það millivefslungnasjúkdómur (ILD) og því er sjúkdómurinn kallaður millivefslungnasjúkdómur tengdur útbreiddu herslismeini (SSc-ILD). Trefjun í lungum dregur úr getu lungnanna til að flytja súrefni inn í blóðrásina og öndunargeta skerðist. Ofev hjálpar til við að draga úr frekari öramyndun og stífun lungnanna.

## 2. Áður en byrjað er að nota Ofev

### Ekki má nota Ofev

- á meðgöngu,
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nintedanibi, jarðhnetum, soja eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Ofev er notað

- ef þú ert með eða hefur verið með lifrarrvandamál,
- ef þú ert með eða hefur verið með nýrnavandamál eða ef aukið magn próteins hefur greinst í þvagini,
- ef þú ert með eða hefur verið með blæðingarrvandamál,
- ef þú notar blóðþynningarlyf (svo sem warfarín, fenprókúmon eða heparín) til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa,
- ef þú tekur pirfenidón þar sem það getur aukið hættuna á niðurgangi, ógleði, uppköstum og lifrarrvandamálum,
- ef þú ert með eða hefur verið með hjartavandamál (til dæmis fengið hjartaáfall),
- ef þú hefur nýlega farið í skurðaðgerð. Nintedanib getur haft áhrif á græðslu sára. Þess vegna er yfirleitt gert tímabundið hlé á meðferð með Ofev ef þú þarft að undirgangast skurðaðgerð. Læknirinn ákveður hvenær meðferð með lyfinu hefst á ný.
- ef þú ert með háþrýsting,
- ef þú ert með óeðlilega háan blóðþrýsting í lungnaæðum (lungnaháþrýsting),
- ef þú ert með eða hefur verið með slagæðargúlp (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg.

Á grundvelli þessara upplýsinga gæti læknirinn gert blóðrannsóknir, til dæmis til að athuga lifrarrstarfsemi. Læknirinn mun ræða við þig um niðurstöður þessara rannsókna og ákveða hvort þú megir nota Ofev.

Þegar þú notar lyfið skaltu samstundis hafa samband við læknum

- ef þú færð niðurgang. Mikilvægt er að meðhöndla niðurgang snemma (sjá kafla 4);
- ef þú kastar upp eða finnur fyrir ógleði;
- ef þú færð óútskýrð einkenni á borð við gulan blæ á húð eða augnhvítu (gulu), dökkt eða brúnt (telitað) þvag, verk hægra megin í efri hluta magans (kviðar), meiri tilhneigingu til blæðingar eða marbletta en venjulega eða þreytutilfinningu. Þetta geta verið einkenni um alvarlega lifrarkvilla;
- ef þú finnur fyrir miklum verk í maga, hita, kuldahrolli, ógleði, uppköstum eða stífleika eða uppbembu í kvið, þar sem þetta gætu verið einkenni götunar í garnaegg (rofs í meltingarvegi). Einnig skaltu láta læknum vita ef þú hefur verið með magasár eða sarpager (diverticular disease) eða færð samhliða meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (notuð til að meðhöndla verki og þrota) eða sterum (notaðir við bólgu og ofnæmi), þar sem þetta getur aukið áhættuna;
- ef þú finnur fyrir miklum verk eða krömpum í maga, tekur eftir rauðu blóði í hægðum eða færð niðurgang, þar sem þetta gætu verið einkenni um bólgu í þörmum vegna ófullnægjandi blóðflæðis;
- ef þú finnur fyrir verk, þrota, roða eða hita í útlimum, þar sem slíkt gæti verið merki um blóðtappa í bláæð (tegund blóðæðar);
- ef þú finnur fyrir þrýstingi eða verk í brjósti, yfirleitt vinstra megin, sársauka í hálsi, kjálka, öxl eða handlegg, hröðum hjartslætti, mæði, ógleði, uppköstum, þar sem slíkt gæti verið merki um hjartaáfall;
- ef þú ert með meiriháttar blæðingu;
- ef þú færð mar, blæðingu, hita eða finnur fyrir þreytu og ringlun. Þetta geta verið einkenni um skemmdir á æðum sem kallast segaöræðakvilli (TMA).

### Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára mega ekki nota Ofev.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Ofev**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar á meðal jurtalyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Milliverkanir geta orðið á milli Ofev og annarra lyfja. Eftirfarandi lyf eru dæmi um lyf sem geta aukið styrk nintedanibs í blóði og þar með aukið líkur á aukaverkunum (sjá kafla 4):

- lyf sem notað er til að meðhöndla sveppasýkingar (ketókónazól)
- lyf sem notað er til að meðhöndla bakteríusýkingar (erýtrómýsín)
- lyf sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (cíclósporín)

Eftirfarandi lyf eru dæmi um lyf sem geta minnkað styrkleika nintedanibs í blóði og þar með minnkað verkon Ofev:

- sýklalyf sem notað er til meðferðar við berklum (rífampicín)
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla flog (karbamazepín, fenýtóín)
- jurtalyf sem notað er til að meðhöndla þunglyndi (jóhannesarjurt)

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

#### Meðganga

Ekki má taka lyfið á meðgöngu þar sem það getur skaðað ófætt barn og valdið fæðingargöllum.

Þú þarft að fara í þungunarpróf til að tryggja að þú sért ekki þunguð áður en meðferð með Ofev er hafin. Leitaðu ráða hjá læknum.

#### Getnaðarvarnir

- Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun þegar byrjað er að taka Ofev, á meðan Ofev er tekið og í minnst 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.
- Ræddu við lækinn um hvaða tegundir getnaðarvarna henta þér best.
- Uppköst og/eða niðurgangur eða aðrir kvillar í meltingarvegi geta haft áhrif á frásog hormónagetnaðarvarna til inntöku, svo sem getnaðarvarnartaflna, og geta dregið úr virkni þeirra. Ef vart verður við slíkt skal því ræða við lækinn um aðra getnaðarvörn sem hentar betur.
- Láttu lækinn eða lyfjafræðing tafarlaust vita ef þú verður þunguð eða við grun um þungun meðan á meðferð með Ofev stendur.

#### Brjóstgjöf

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Ofev stendur þar sem það gæti valdið barninu hættu.

### **Akstur og notkun véla**

Ofev gæti haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir ógleði ættir þú ekki að aka eða nota vélar.

### **Ofev inniheldur sojalesítín**

Ef þú hefur ofnæmi fyrir jarðhnetum eða soja máttu ekki nota þetta lyf (sjá kafla 2).

## **3. Hvernig nota á Ofev**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er eitt 100 mg hylki tvisvar á dag (alls 200 mg á dag). Takið hylkin tvisvar á dag með u.þ.b. 12 klukkustunda millibili, á um það bil sama tíma á degi hverjum, til dæmis eitt hylki að morgni og eitt hylki að kvöldi. Slíkt tryggir að magn nintedanibs haldist stöðugt í blóðrásinni. Kyngdu

hylkjunum heilum með vatni og ekki tyggja þau. Ráðlagt er að taka hylkin inn með mat, t.d. með máltíð eða rétt á undan eða eftir máltíð. Ekki má opna eða mylja hylkið (sjá kafla 5).

Ekki taka inn meira en ráðlagðan skammt, tvö Ofev 100 mg hylki á dag.

Ef þú þolir ekki ráðlagðan skammt, tvö Ofev 100 mg hylki á dag (sjá hugsanlegar aukaverkanir í kafla 4) gæti lækurinn ráðlagt þér að hætta að nota lyfið. Ekki minnka skammtinn eða hætta meðferðinni á eigin spýtur án þess að hafa fyrst samráð við lækinn.

**Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**  
Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing.

#### **Ef gleymist að taka Ofev**

Ekki taka tvö hylki í einu ef skammturinn á undan gleymdist. Takið næsta 100 mg skammt af Ofev á næsta tíma samkvæmt þeirri áætlun sem lækurinn eða lyfjafræðingur hefur ráðlagt.

#### **Ef hætt er að taka Ofev**

Ekki má hætta að taka Ofev án þess að hafa fyrst samráð við lækni. Mikilvægt er að halda áfram að taka lyfið á hverjum degi svo lengi sem lækurinn ávísar því.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú þarft að sýna sérstaka aðgát ef þú færð eftirfarandi aukaverkanir á meðan meðferð með Ofev stendur:

**Niðurgangur** (*mjög algengur, getur komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum*):  
Niðurgangur getur leitt til vöskvaskorts: taps á mikilvægum söltum (svo sem natríum eða kalíum) úr líkamanum. Við fyrstu merki um niðurgang skaltu drekka mikið af vökva og tafarlaust hafa samband við lækni. Hefja skal viðeigandi meðferð gegn niðurgangi, t.d. með lóperamíði, eins fljótt og hægt er.

#### **Eftirfarandi aukaverkanir hafa einnig sést við meðferð með þessu lyfi.**

Láttu lækinn vita ef þú færð einhverjar aukaverkanir.

#### Lungnatrefjun af óþekktri orsök (IPF)

*Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- Ógleði
- Sársauki í kvið
- Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum

*Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- Uppköst
- Minnkuð matarlyst
- Þyngdartap
- Blæðing
- Útbrot
- Höfuðverkur

*Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)*

- Brisbólga
- Bólga í ristli
- Alvarleg lifrarvandamál
- Lítið magn blóðflagna (blóðflagnafæð)
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Gula, sem er gulur litur í húð og augnhvítu vegna mikils magns bílirúbíns í blóði
- Kláði
- Hjartaáfall
- Hármisur (skalli)
- Aukið magn próteins í þvagini (próteinmiga)

*Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)*

- Nýrnabilun
- Útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar)

Aðrir langvinnir trefjandi millivefslungnasjúkdómar með framsækinni svipgerð

*Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- Ógleði
- Uppköst
- Minnkuð matarlyst
- Sársauki í kvið
- Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum

*Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- Þyngdartap
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Blæðing
- Alvarleg lifrarvandamál
- Útbrot
- Höfuðverkur

*Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)*

- Brisbólga
- Bólga í ristli
- Lítið magn blóðflagna (blóðflagnafæð)
- Gula, sem er gulur litur í húð og augnhvítu vegna mikils magns bílirúbíns í blóði
- Kláði
- Hjartaáfall
- Hármisur (skalli)
- Aukið magn próteins í þvagini (próteinmiga)

*Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)*

- Nýrnabilun
- Útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar)

Millivefslungnasjúkdómur tengdur útbreiddu herslismeini (SSc-ILD)

*Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- Ógleði
- Uppköst
- Sársauki í kvið
- Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum

*Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- Blæðing
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Minnkuð matarlyst
- Þyngdartap
- Höfuðverkur

*Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)*

- Bólga í ristli
- Alvarleg lifrarvandamál
- Nýrnabilun
- Lítið magn blóðflagna (blóðflagnafæð)
- Útbrot
- Kláði

*Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)*

- Hjartaáfall
- Brisbólga
- Gula, sem er gulur litur í húð og augnhvítu vegna mikils magns bílirúbíns í blóði
- Útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar)
- Hármisur (skalli)
- Aukið magn próteins í þvagini (próteinmiga)

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Ofev**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið Ofev við lægri hita en 25°C.

Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef þynnan sem inniheldur hylkin hefur verið opnuð eða ef hylki er brotið. Þvo skal hendurnar tafarlaust með miklu vatni ef þær komast í snertingu við innihald hylkisins (sjá kafla 3).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Ofev inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nintedanib. Hvert hylki inniheldur 100 mg nintedanib (sem esílat).
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Fylling hylkis: Þríglýseríð, meðallöng, hörð fita, sojalesítín (E322) (sjá kafla 2)
  - Hylkisskel: Gelatín, glýseról (85%), títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172)
  - Prentblek: Gljálakk, svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkól (E1520)

### Lýsing á útliti Ofev og pakkningastærðir

Ofev 100 mg hylki eru ferskjulit, ógegnisæ, aflöng mjúk gelatínhylki með merki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim og töluna „100“ áprentað í svörtum lit á annarri hliðinni.

Ofev 100 mg hylki eru til í tveimur pakkningastærðum:

- 30 x 1 mjúk hylki í rifgötuðum stakskammtapynnum úr áli/áli
- 60 x 1 mjúk hylki í rifgötuðum stakskammtapynnum úr áli/áli

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Ofev 150 mg mjúk hylki nintedanib

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Ofev og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Ofev
3. Hvernig nota á Ofev
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Ofev
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Ofev og við hverju það er notað

Ofev sem inniheldur virka efnið nintedanib er lyf sem tilheyrir flokki svokallaðra týrósínkínasahemla, og það er notað til meðferðar við lungnatrefjun af óþekktri orsök (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF), öðrum langvinnum trefjandi millivefslungnasjúkdómum (interstitial lung diseases, ILD) með framsækinni svipgerð og millivefslungnasjúkdómi tengdum útbreiddu herslismeini (systemic sclerosis associated interstitial lung disease, SSc-ILD) hjá fullorðnum.

##### Lungnatrefjun af óþekktri orsök (IPF)

Lungnatrefjun af óþekktri orsök er ástand þar sem vefurinn í lungum verður þykkari, stífari og ör myndast með tímanum. Örin draga úr getu lungnanna til að flytja súrefni inn í blóðrásina og því verður erfðara að anda djúpt. Ofev hjálpar til við að draga úr frekari öramyndun og stífnun lungnanna.

##### Aðrir langvinnir trefjandi millivefslungnasjúkdómar með framsækinni svipgerð

Til viðbótar við lungnatrefjun af óþekktri orsök eru til aðrir sjúkdómar sem valda því að vefurinn í lungum verður þykkari, stífari og ör myndast með tímanum (lungnatrefjun) sem heldur áfram að versna (framsækin svipgerð). Dæmi um þessa sjúkdóma eru ofnæmislungnabólga, millivefslungnasjúkdómar af völdum sjálfsofnæmis (t.d. millivefslungnasjúkdómur tengdur liðagigt), sjálfvakín ósértæk millivefslungnabólga, óflokkanleg sjálfvakín millivefslungnabólga og aðrir millivefslungnasjúkdómar. Ofev hjálpar til við að draga úr frekari öramyndun og stífnun lungnanna.

##### Millivefslungnasjúkdómur tengdur útbreiddu herslismeini (SSc-ILD)

Útbreitt herslismein (SSc), sem einnig er þekkt sem herslishúð, er sjaldgæfur langvinnur sjálfsofnæmissjúkdómur sem hefur áhrif á bandvef í mörgum líkamshlutum. Útbreitt herslismein veldur trefjun (öramyndun og stífnun) í húðinni og öðrum innri líffærum eins og lungum. Þegar trefjun hefur áhrif á lungun kallast það millivefslungnasjúkdómur (ILD) og því er sjúkdómurinn kallaður millivefslungnasjúkdómur tengdur útbreiddu herslismeini (SSc-ILD). Trefjun í lungum dregur úr getu lungnanna til að flytja súrefni inn í blóðrásina og öndunargeta skerðist. Ofev hjálpar til við að draga úr frekari öramyndun og stífnun lungnanna.

## 2. Áður en byrjað er að nota Ofev

### Ekki má nota Ofev

- á meðgöngu
- ef um er að ræða ofnæmi fyrir nintedanibi, jarðhnetum, soja eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Ofev er notað

- ef þú ert með eða hefur verið með lifrarrvandamál,
- ef þú ert með eða hefur verið með nýrnvandamál eða ef aukið magn próteins hefur greinst í þvagini,
- ef þú ert með eða hefur verið með blæðingarrvandamál,
- ef þú notar blóðþynningarlyf (svo sem warfarín, fenprókúmon eða heparín) til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa,
- ef þú tekur pirfenidón þar sem það getur aukið hættuna á niðurgangi, ógleði, uppköstum og lifrarrvandamálum,
- ef þú ert með eða hefur verið með hjartavandamál (til dæmis fengið hjartaáfall),
- ef þú hefur nýlega farið í skurðaðgerð. Nintedanib getur haft áhrif á græðslu sára. Þess vegna er yfirleitt gert tímabundið hlé á meðferð með Ofev ef þú þarft að undirgangast skurðaðgerð. Læknirinn ákveður hvenær meðferð með lyfinu hefst á ný.
- ef þú ert með háþrýsting,
- ef þú ert með óeðlilega háan blóðþrýsting í lungnaæðum (lungnaháþrýsting),
- ef þú ert með eða hefur verið með slagæðargúlp (útvíkkun og veikingu æðaveggs) eða rof í æðavegg.

Á grundvelli þessara upplýsinga gæti læknirinn gert blóðrannsóknir, til dæmis til að athuga lifrarrstarfsemi. Læknirinn mun ræða við þig um niðurstöður þessara rannsókna og ákveða hvort þú megir nota Ofev.

Þegar þú notar lyfið skaltu samstundis hafa samband við læknum

- ef þú færð niðurgang. Mikilvægt er að meðhöndla niðurgang snemma (sjá kafla 4);
- ef þú kastar upp eða finnur fyrir ógleði;
- ef þú færð óútskýrð einkenni á borð við gulan blæ á húð eða augnhvítu (gulu), dökkt eða brúnt (telitað) þvag, verk hægra megin í efri hluta magans (kviðar), meiri tilhneigingu til blæðingar eða marbletta en venjulega eða þreytutilfinningu. Þetta geta verið einkenni um alvarlega lifrarkvilla;
- ef þú finnur fyrir miklum verk í maga, hita, kuldahrolli, ógleði, uppköstum eða stífleika eða uppbembu í kvið, þar sem þetta gætu verið einkenni götunar í garnaegg (rofs í meltingarvegi). Einnig skaltu láta læknum vita ef þú hefur verið með magasár eða sarpager (diverticular disease) eða færð samhliða meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (notuð til að meðhöndla verki og þrota) eða sterum (notaðir við bólgu og ofnæmi), þar sem þetta getur aukið áhættuna;
- ef þú finnur fyrir miklum verk eða krömpum í maga, tekur eftir rauðu blóði í hægðum eða færð niðurgang, þar sem þetta gætu verið einkenni um bólgu í þörmum vegna ófullnægjandi blóðflæðis;
- ef þú finnur fyrir verk, þrota, roða eða hita í útlimum, þar sem slíkt gæti verið merki um blóðtappa í bláæð (tegund blóðæðar);
- ef þú finnur fyrir þrýstingi eða verk í brjósti, yfirleitt vinstra megin, sársauka í hálsi, kjálka, öxl eða handlegg, hröðum hjartslætti, mæði, ógleði, uppköstum, þar sem slíkt gæti verið merki um hjartaáfall;
- ef þú ert með meiriháttar blæðingu;
- ef þú færð mar, blæðingu, hita eða finnur fyrir þreytu og ringlun. Þetta geta verið einkenni um skemmdir á æðum sem kallast segaöræðakvilli (TMA).

### Börn og unglingar

Börn og unglingar yngri en 18 ára mega ekki nota Ofev.

### **Notkun annarra lyfja samhliða Ofev**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þar á meðal jurtalyf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Milliverkanir geta orðið á milli Ofev og annarra lyfja. Eftirfarandi lyf eru dæmi um lyf sem geta aukið styrk nintedanibs í blóði og þar með aukið líkur á aukaverkunum (sjá kafla 4):

- lyf sem notað er til að meðhöndla sveppasýkingar (ketókónazól)
- lyf sem notað er til að meðhöndla bakteríusýkingar (erýtrómýsín)
- lyf sem hefur áhrif á ónæmiskerfið (cíclósporín)

Eftirfarandi lyf eru dæmi um lyf sem geta minnkað styrkleika nintedanibs í blóði og þar með minnkað verkon Ofev:

- sýklalyf sem notað er til meðferðar við berklum (rífampicín)
- lyf sem notuð eru til að meðhöndla flog (karbamazepín, fenýtóín)
- jurtalyf sem notað er til að meðhöndla þunglyndi (jóhannesarjurt)

### **Meðganga og brjóstgjöf**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

#### Meðganga

Ekki má taka lyfið á meðgöngu þar sem það getur skaðað ófætt barn og valdið fæðingargöllum.

Þú þarft að fara í þungunarpróf til að tryggja að þú sért ekki þunguð áður en meðferð með Ofev er hafin. Leitaðu ráða hjá læknum.

#### Getnaðarvarnir

- Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir þungun þegar byrjað er að taka Ofev, á meðan Ofev er tekið og í minnst 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.
- Ræddu við lækinn um hvaða tegundir getnaðarvarna henta þér best.
- Uppköst og/eða niðurgangur eða aðrir kvillar í meltingarvegi geta haft áhrif á frásog hormónagetnaðarvarna til inntöku, svo sem getnaðarvarnartaflna, og geta dregið úr virkni þeirra. Ef vart verður við slíkt skal því ræða við lækinn um aðra getnaðarvörn sem hentar betur.
- Láttu lækinn eða lyfjafræðing tafarlaust vita ef þú verður þunguð eða við grun um þungun meðan á meðferð með Ofev stendur.

#### Brjóstgjöf

Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Ofev stendur þar sem það gæti valdið barninu hættu.

### **Akstur og notkun véla**

Ofev gæti haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ef þú finnur fyrir ógleði ættir þú ekki að aka eða nota vélar.

### **Ofev inniheldur sojalesítín**

Ef þú hefur ofnæmi fyrir soja eða jarðhnetum máttu ekki nota þetta lyf (sjá kafla 2).

## **3. Hvernig nota á Ofev**

Notið lyfið alltaf eins og lækinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur er eitt 150 mg hylki tvisvar á dag (alls 300 mg á dag). Takið hylkin tvisvar á dag með u.þ.b. 12 klukkustunda millibili, á um það bil sama tíma á degi hverjum, til dæmis eitt hylki að morgni og eitt hylki að kvöldi. Slíkt tryggir að magn nintedanibs haldist stöðugt í blóðrásinni. Kyngdu

hylkjunum heilum með vatni og ekki tyggja þau. Ráðlagt er að taka hylkin inn með mat, t.d. með máltíð eða rétt á undan eða eftir máltíð. Ekki má opna eða mylja hylkið (sjá kafla 5).

Ekki taka inn meira en ráðlagðan skammt, tvö Ofev 150 mg hylki á dag.

Ef þú þolir ekki ráðlagðan skammt, tvö Ofev 150 mg hylki á dag (sjá hugsanlegar aukaverkanir í kafla 4) gæti lækningin minnkað daglegan skammt þinn af Ofev. Ekki minnka skammtinn eða hætta meðferðinni á eigin spýtur án þess að hafa fyrst samráð við lækningu.

Lækningin kann að minnka ráðlagðan skammt niður í 100 mg tvisvar á dag (alls 200 mg á dag). Í því tilviki mun lækningin ávísar Ofev 100 mg hylkjum fyrir meðferðina. Ekki taka inn meira en ráðlagðan skammt, tvö Ofev 100 mg hylki á dag, ef sólarhringsskammtur var minnkaður niður í 200 mg á dag.

#### **Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Hafðu tafarlaust samband við lækningu eða lyfjafræðing.

#### **Ef gleymist að taka Ofev**

Ekki taka tvö hylki í einu ef skammturinn á undan gleymdist. Takið næsta 150 mg skammt af Ofev á næsta tíma samkvæmt þeirri áætlun sem lækningin eða lyfjafræðingur hefur ráðlagt.

#### **Ef hætt er að taka Ofev**

Ekki má hætta að taka Ofev án þess að hafa fyrst samráð við lækni. Mikilvægt er að halda áfram að taka lyfið á hverjum degi svo lengi sem lækningin ávísar því.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þú þarft að sýna sérstaka aðgát ef þú færð eftirfarandi aukaverkanir á meðan meðferð með Ofev stendur:

**Niðurgangur** (*mjög algengur, getur komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum*):

Niðurgangur getur leitt til vökvaskorts: taps á mikilvægum söltum (svo sem natríum eða kalíum) úr líkamanum. Við fyrstu merki um niðurgang skaltu drekka mikið af vökva og tafarlaust hafa samband við lækni. Hefja skal viðeigandi meðferð gegn niðurgangi, t.d. með lóperamíði, eins fljótt og hægt er.

**Eftirfarandi aukaverkanir hafa einnig sést við meðferð með þessu lyfi.**

Láttu lækningu vita ef þú færð einhverjar aukaverkanir.

#### Lungnatrefjun af óþekktri orsök (IPF)

*Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- Ógleði
- Sársauki í kvið
- Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum

*Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- Uppköst
- Minnkuð matarlyst
- Þyngdartap
- Blæðing
- Útbrot
- Höfuðverkur

*Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)*

- Brisbólga
- Bólga í ristli
- Alvarleg lifrarvandamál
- Lítið magn blóðflagna (blóðflagnafæð)
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Gula, sem er gulur litur í húð og augnhvítu vegna mikils magns bílirúbíns í blóði
- Kláði
- Hjartaáfall
- Hármisur (skalli)
- Aukið magn próteins í þvagini (próteinmiga)

*Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)*

- Nýrnabilun
- Útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar)

Aðrir langvinnir trefjandi millivefslungnasjúkdómar með framsækinni svipgerð

*Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- Ógleði
- Uppköst
- Minnkuð matarlyst
- Sársauki í kvið
- Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum

*Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- Þyngdartap
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Blæðing
- Alvarleg lifrarvandamál
- Útbrot
- Höfuðverkur

*Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)*

- Brisbólga
- Bólga í ristli
- Lítið magn blóðflagna (blóðflagnafæð)
- Gula, sem er gulur litur í húð og augnhvítu vegna mikils magns bílirúbíns í blóði
- Kláði
- Hjartaáfall
- Hármisur (skalli)
- Aukið magn próteins í þvagini (próteinmiga)

*Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)*

- Nýrnabilun
- Útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar)

Millivefslungnasjúkdómur tengdur útbreiddu herslismeini (SSc-ILD)

*Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- Ógleði
- Uppköst
- Sársauki í kvið
- Óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum

*Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)*

- Blæðing
- Hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- Minnkuð matarlyst
- Þyngdartap
- Höfuðverkur

*Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)*

- Bólga í ristli
- Alvarleg lifrarvandamál
- Nýrnabilun
- Lítið magn blóðflagna (blóðflagnafæð)
- Útbrot
- Kláði

*Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)*

- Hjartaáfall
- Brisbólga
- Gula, sem er gulur litur í húð og augnhvítu vegna mikils magns bílirúbíns í blóði
- Útvíkkun og veiking æðaveggs eða rof í æðavegg (slagæðargúlpur og flysjun slagæðar)
- Hármisur (skalli)
- Aukið magn próteins í þvagini (próteinmiga)

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## **5. Hvernig geyma á Ofev**

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið Ofev við lægri hita en 25°C.

Geymið í uprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Ekki skal nota lyfið ef þynnan sem inniheldur hylkin hefur verið opnuð eða ef hylki er brotið. Þvo skal hendurnar tafarlaust með miklu vatni ef þær komast í snertingu við innihald hylkisins (sjá kafla 3).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Ofev inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nintedanib. Hvert hylki inniheldur 150 mg nintedanib (sem esílat).
- Önnur innihaldsefni eru:
  - Fylling hylkis: Þríglýseríð, meðallöng, hörð fita, sojalesítín (E322) (sjá kafla 2)
  - Hylkisskel: Gelatín, glýseról (85%), títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172)
  - Prentblek: Gljálakk, svart járnnoxíð (E172), própýlenglýkól (E1520)

### Lýsing á útliti Ofev og pakkningastærðir

Ofev 150 mg hylki eru brúnlit, ógegnsæ, aflöng mjúk gelatínhylki með merki fyrirtækisins Boehringer Ingelheim og töluna „150“ áprentað í svörtum lit á annarri hliðinni.

Ofev 150 mg hylki eru til í tveimur pakkningastærðum:

- 30 x 1 mjúk hylki í rifgötuðum stakskammtapynnum úr áli/áli
- 60 x 1 mjúk hylki í rifgötuðum stakskammtapynnum úr áli/áli

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

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



Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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

**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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.