

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ofev 100 mg minkštosios kapsulės

Ofev 150 mg minkštosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Ofev 100 mg minkštosios kapsulės

Vienoje minkštojoje kapsulėje yra 100 mg nintedanibo (*nintedanibum*) (esilato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 100 mg minkštojoje kapsulėje yra 1,2 mg sojų lecitino.

Ofev 150 mg minkštosios kapsulės

Vienoje minkštojoje kapsulėje yra 150 mg nintedanibo (*nintedanibum*) (esilato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje 150 mg minkštojoje kapsulėje yra 1,8 mg sojų lecitino.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Minkštoji kapsulė (kapsulė)

Ofev 100 mg minkštosios kapsulės

Ofev 100 mg minkštosios kapsulės yra persiko spalvos, matinės, pailgos, minkštosios želatinos kapsulės, kurių vienoje pusėje išpaustas juodos spalvos „Boehringer Ingelheim“ kompanijos simbolis ir skaičius „100“.

Ofev 150 mg minkštosios kapsulės

Ofev 150 mg minkštosios kapsulės yra rudos spalvos, matinės, pailgos, minkštosios želatinos kapsulės, kurių vienoje pusėje išpaustas juodos spalvos Boehringer Ingelheim kompanijos simbolis ir skaičius „150“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Ofev yra skirtas suaugusiųjų idiopatinės plaučių fibrozės (IPF) gydymui.

Ofev taip pat yra skirtas suaugusiųjų kitų lėtinių fibrozinų progresuojančio fenotipo intersticinių plaučių ligų (IPL) gydymui (žr. 5.1 skyrių).

Ofev skirtas su sisteminė skleroze susijusiai intersticinei plaučių ligai (SS-IPL) gydyti suaugusiesiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojai, turintys ligų, kurioms gydyti Ofev yra patvirtintas, valdymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama nintedanibo dozė yra 150 mg. Ji vartojama du kartus per parą, maždaug kas 12 valandų.

100 mg dozė, vartojama du kartus per parą, rekomenduojama pacientams, kurie netoleruoja 150 mg dozės, vartojamos du kartus per parą.

Jei dozė praleidžiama, vartojimą reikia atnaujinti rekomenduojamą dozę vartojant planuotu artimiausios dozės laiku. Jei pacientas dozę praleidžia, papildomos dozės jam vartoti negalima. Negalima viršyti maksimalios rekomenduojamos 300 mg paros dozės.

Dozės koregavimas

Nepageidaujamos reakcijos į Ofev (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius) valdyti be simptominio gydymo, jeigu jis taikytinas, galima sumažinti dozę arba laikinai pertraukti gydymą, kol specifinė nepageidaujama reakcija susilpnės iki leidžiančio gydymą tęsti lygio. Gydymas Ofev gali būti atnaujintas visa doze (150 mg du kartus per parą) arba sumažinta doze (100 mg du kartus per parą). Jei pacientas netoleruoja du kartus per parą vartojamos 100 mg dozės, gydymą Ofev reikia nutraukti.

Jei nepaisant tinkamo palaikomojo gydymo (įskaitant vėmimą slopinantį gydymą) viduriavimas, pykinimas ir (arba) vėmimas išlieka, gali prireikti sumažinti dozę ar pertraukti gydymą. Gydymas Ofev gali būti atnaujintas sumažinta doze (100 mg du kartus per parą) arba visa doze (150 mg du kartus per parą). Jei nepaisant simptominio gydymo stiprus viduriavimas, pykinimas ir (arba) vėmimas išsilaiko, gydymas Ofev turi būti nutrauktas (žr. 4.4 skyrių).

Jei gydymas buvo pertrauktas dėl aspartataminotransferazės (AST) ar alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimo $> 3x$ virš viršutinės normos ribos (VNR), tai transaminazių vertėms grįžus į pradinį lygį, gydymą Ofev galima atnaujinti sumažinta doze (100 mg du kartus per parą), kuri vėliau gali būti padidinta iki visos dozės (150 mg du kartus per parą) (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Ypatingos populiacijos

Senyvi (≥ 65 metų) pacientai

Senyviems pacientams apskritai nebuvo pastebėta kokių nors saugumo ir veiksmingumo skirtumų. Remiantis paciento amžiumi, iš anksto dozę koreguoti nebūtina. 75 metų ir vyresniems pacientams labiau tikėtina, kad reikės mažinti dozę nepageidaujamų reiškinių suvaldymui (žr. 5.2 skyrių).

Sutrikusi inkstų funkcija

Jei yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, pradinės dozės koreguoti nebūtina. Nintedanibo saugumo, veiksmingumo ir farmakokinetikos tyrimų su pacientais, kurių inkstų funkcija labai sutrikusi (kreatinino klirensas < 30 ml/min), neatlikta.

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A), rekomenduojama Ofev dozė yra 100 mg du kartus per parą apytiksliai kas 12 val. Pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A), nepageidaujamų reakcijų suvaldymui turi būti apgalvotas gydymo pertraukimas ar nutraukimas. Nintedanibo saugumo ir veiksmingumo tyrimų su pacientais, kurių kepenų funkcijos sutrikimas klasifikuojamas kaip Child Pugh B arba C, neatlikta. Pacientų, kuriems yra vidutinio sunkumo (Child Pugh B) arba sunkus (Child Pugh C) kepenų funkcijos sutrikimas, Ofev gydyti nerekomenduojama (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Ofev saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 0 iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Ofev vartojamas per burną. Ofev kapsules reikia vartoti su maistu. Reikia nuryti visą kapsulę, užsigeriant vandeniu. Kapsulės negalima kramtyti, atidaryti ar traiškyti (žr. 6.6 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

- Nėštumas (žr. 4.6 skyrių).
- Padidėjęs jautrumas nintedanibui, žemės riešutams, sojoms arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Virškinimo trakto sutrikimai

Viduriavimas

Klinikinių tyrimų (žr. 5.1 skyrių) metu viduriavimas buvo dažniausia virškinimo trakto nepageidaujama reakcija (žr. 4.8 skyrių). Daugumai pacientų ši nepageidaujama reakcija buvo lengva arba vidutinio sunkumo ir pasireiškė pirmaisiais 3 gydymo mėnesiais.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie sunkius viduriavimo atvejus, sukėlusius dehidrataciją ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimus. Pacientus reikia gydyti nuo pirmųjų jo požymių atsiradimo pakankama hidratacija ir vaistiniais preparatais nuo viduriavimo, pvz., loperamidu, gali prireikti sumažinti dozę arba pertraukti gydymą. Gydymas Ofev gali būti atnaujintas sumažinta doze (100 mg du kartus per parą) arba visa doze (150 mg du kartus per parą). Jei nepaisant simptominio gydymo stiprus viduriavimas nepraeina, reikia nutraukti gydymą Ofev.

Pykinimas ir vėmimas

Dažnai stebėtos nepageidaujamos virškinimo trakto reakcijos buvo pykinimas ir vėmimas (žr. 4.8 skyrių). Daugumai pacientų pykinimas ir vėmimas buvo lengvi arba vidutinio stiprumo. Klinikinių tyrimų metu dėl pykinimo Ofev vartojimą teko nutraukti iki 2,1 % pacientų, o dėl vėmimo – iki 1,4 % pacientų.

Jei nepaisant tinkamo palaikomojo gydymo (įskaitant vėmimą slopinantį gydymą) simptomai išlieka, gali prireikti sumažinti dozę ar pertraukti gydymą. Gydymas Ofev gali būti atnaujintas sumažinta doze (100 mg du kartus per parą) arba visa doze (150 mg du kartus per parą). Jei nepaisant simptominio gydymo stiprūs simptomai išsilaiko, reikia nutraukti gydymą Ofev.

Kepenų funkcija

Ofev saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo (Child Pugh B) ar sunkus (Child Pugh C) kepenų funkcijos sutrikimas, netirtas. Taigi tokių pacientų nerekomenduojama gydyti Ofev (žr. 4.2 skyrių). Dėl padidėjusios ekspozicijos pacientams, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A), gali padidėti nepageidaujamų reakcijų pavojus. Pacientus, kuriems yra lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A), reikia gydyti sumažinta Ofev doze (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Gydant nintedanibu, nustatyta vaistinio preparato sukulto kepenų pažeidimo atvejų, įskaitant sunkų kepenų pažeidimą, pasibaigusį mirtimi. Dauguma kepenų reiškinių įvyksta pirmaisiais trimis gydymo mėnesiais. Todėl prieš pradėdant gydymą Ofev ir pirmąjį mėnesį juo gydant reikia iširti kepenų transaminazių aktyvumą ir bilirubino kiekį. Paskesnių dviejų gydymo mėnesių laikotarpiu pacientus reikia tikrinti reguliariais intervalais, o po to juos reikia tirti periodiškai, pvz., per kiekvieną paciento apsilankymą, arba tada, kai kliniškai būtina.

Daugumoje atvejų kepenų fermentų (ALT, AST, šarminės fosfatazės [ŠF] kraujyje, gama glutamiltransferazės [GGT], žr. 4.8 skyrių) aktyvumo ir bilirubino kiekio padidėjimas buvo laikinas ir normalizavosi sumažinus dozę ar pertraukus vartojimą. Jei nustatoma, kad transaminazių (AST ar ALT) aktyvumas > 3 kartus viršija VNR, rekomenduojama sumažinti Ofev dozę ar pertraukti gydymą ir atidžiai pacientą stebėti. Transaminazių aktyvumui grįžus į pradinį lygį, gydymas Ofev gali būti atnaujintas visa doze (150 mg du kartus per parą) arba sumažinta doze (100 mg du kartus per parą), kuri vėliau gali būti padidinta iki visos dozės (žr. 4.2 skyrių). Jei bet koks kepenų funkcijos rodiklių padidėjimas yra susijęs su klinikiniais kepenų pažeidimo požymiais ar simptomais, pvz., gelta, gydymą Ofev reikia visam laikui nutraukti. Reikia iširti, ar nėra kitų kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo priežasčių.

Mažai sveriantiems pacientams (< 65 kg), pacientams azijiečiams ir pacientėms moterims fermentų aktyvumo padidėjimo rizika yra didesnė. Nintedanibo ekspozicija didėjo proporcingai paciento amžiui, o tai gali sąlygoti didesnę kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo riziką (žr. 5.2 skyrių). Pacientus, kuriems yra šios rizikos veiksnių, reikia atidžiai stebėti.

Inkstų funkcija

Gauta pranešimų apie inkstų pažeidimo / nepakankamumo atvejus, kartais pasibaigusius mirtimi, nintedanibo vartojusiems pacientams (žr. 4.8 skyrių).

Nintedanibu gydomus pacientus reikia stebėti, ypatingą dėmesį skiriant pacientams, turintiems inkstų pažeidimo / nepakankamumo rizikos veiksnių. Inkstų pažeidimo / nepakankamumo atvejais reikia apsvarstyti gydymo koregavimo galimybes (žr. „Dozės koregavimas“ 4.2 skyriuje).

Kraujavimas

Kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus receptorių (KEAFR) slopinimas gali būti susijęs su kraujavimo rizikos padidėjimu.

Pacientai, kuriems yra žinoma kraujavimo rizika, įskaitant pacientus, kuriems yra paveldėtas polinkis kraujuoti, arba pacientai, kuriems taikomas antikoaguliacinis gydymas visa doze, nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus. Vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie nesunkius ir sunkius kraujavimo atvejus, kurių kai kurie buvo mirtini (įskaitant pacientus, gydomus ar negydomus antikoaguliantais ar kitais vaistiniais preparatais, galinčiais sukelti kraujavimą). Taigi šiuos pacientus Ofev galima gydyti tik tuo atveju, jei numatoma nauda persveria galimą riziką.

Arterijų tromboemboliniai reiškiniai

Pacientai, kuriuos neseniai buvo ištikęs miokardo infarktas ar smegenų insultas, į klinikinius tyrimus buvo neįtraukti.

Klinikinių tyrimų metu arterijų tromboemboliniai reiškiniai buvo nedažni (Ofev 2,5 %, palyginti su placebo 0,7 %, INPULSIS tyrime; Ofev 0,9 %, palyginti su placebo 0,9 %, INBUILD tyrime; Ofev 0,7 %, palyginti su placebo 0,7 %, SENCIS tyrime). INPULSIS tyrimuose miokardo infarktą didesnė procentinė dalis pacientų patyrė Ofev grupėje (1,6 %), palyginti su placebo grupe (0,5 %), nors išeminę širdies ligą atspindintys nepageidaujami reiškiniai Ofev ar placebo gydytose grupėse buvo subalansuoti. Miokardo infarkto dažnis INBUILD tyrime buvo mažas: Ofev 0,9 %, palyginti su placebo 0,9 %. SENCIS tyrimo metu miokardo infarkto dažnis placebo grupėje buvo žemas (0,7 %), o Ofev grupėje nebuvo stebėtas. Pacientus, kuriems rizika širdies ir kraujagyslių sistemai, įskaitant sergančius širdies vainikinių arterijų liga, yra didesnė, reikia gydyti atsargiai. Pacientams, kuriems atsiranda ūminės miokardo išemijos požymių ar simptomų, turi būti apsvarstytas gydymo pertraukimas.

Aneurizmos ir arterijų disekacijos

KEAF reakcijų sekos inhibitorių vartojimas gali paskatinti aneurizmų ir (arba) arterijos disekacijų vystymąsi pacientams, kuriems diagnozuota arba nediagnozuota hipertenzija. Prieš pradėdant gydyti Ofev, reikia atidžiai įvertinti šią riziką pacientams, kuriems nustatyta tokių rizikos veiksnių, kaip hipertenzija arba anksčiau diagnozuota aortos aneurizma.

Venų tromboembolija

Klinikinių tyrimų metu venų tromboembolijos rizikos padidėjimo nintedanibu gydytiems pacientams nestebėta. Dėl nintedanibo veikimo mechanizmo pacientams tromboembolinių reiškinų rizika galėtų būti padidėjusi.

Virškinimo trakto perforacijos ir išeminis kolitas

Klinikinių tyrimų metu abiejose gydymo grupėse pacientams nustatytas iki 0,3 % perforacijos dažnis. Dėl nintedanibo veikimo mechanizmo pacientams virškinimo trakto perforacijos rizika galėtų būti padidėjusi. Vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforacijos ir išeminio kolito atvejus, kai kurie iš jų buvo mirtini. Ypač atsargiai reikia gydyti pacientus, kuriems anksčiau buvo atlikta operacija pilvo ertmėje, kurie anksčiau sirgo pepsine opa arba divertikuline liga arba kartu vartoja kortikosteroidų arba NVNU. Ofev galima pradėti vartoti tik praėjus mažiausiai 4 savaitėms po operacijos pilvo ertmėje. Pacientams, kuriems išsivystė virškinimo trakto perforacija arba išeminis kolitas, gydymą Ofev reikia nutraukti visam laikui. Išskirtiniais atvejais galima vėl pradėti gydymą Ofev visiškai išgijus nuo išeminio kolito ir atidžiai įvertinus paciento būklę bei kitus rizikos veiksnius.

Nefrozinio lygio proteinurija ir trombozinė mikroangiopatija

Poregistraciniu laikotarpiu gauta labai mažai pranešimų apie nefrozinio lygio proteinurijos atvejus su inkstų funkcijos sutrikimu arba be jo. Individualių atvejų histologiniai radiniai rodė glomerulų mikroangiopatiją su inkstų trombais arba be jų. Pastebėta, kad simptomai išnyko nutraukus gydymą Ofev, kai kuriais atvejais išliko tam tikra proteinurija.

Pacientams, kuriems atsiranda nefrozinio sindromo požymių ar simptomų, reikia įvertinti gydymo pertraukimo būtinybę.

KEAF reakcijų sekos inhibitoriai buvo susieti su trombozine mikroangiopatija (TMA), įskaitant labai mažai atvejų, nustatytų vartojant nintedanibą. Nintedanibą vartojančiam pacientui nustačius su TMA susijusių laboratorinių arba klinikinių pakitimų, reikia nutraukti gydymą nintedanibu ir atlikti nuodugną vertinimą dėl TMA.

Hipertenzija

Ofev vartojimas gali padidinti kraujospūdį. Sisteminių kraujospūdį reikia matuoti periodiškai ir tada, kai kliniškai būtina.

Plaučių hipertenzija

Duomenų apie Ofev vartojimą plaučių hipertenzija sergantiems pacientams yra nedaug.

Pacientai, kuriems yra reikšminga plaučių hipertenzija (≤ 2 l/min./m² širdies indeksas, parenteriniu būdu skiriamas epoprostenolis ir (arba) treprostinilis arba reikšmingas dešinėsios širdies nepakankamumas), į INBUILD ir SENCIS tyrimus nebuvo įtraukti.

Pacientų, kuriems yra sunki plaučių hipertenzija, Ofev gydyti negalima. Lengva ir vidutinio sunkumo plaučių hipertenzija sergančius pacientus rekomenduojama atidžiai stebėti.

Žaizdos gijimo komplikacija

Klinikinių tyrimų metu pablogėjusio žaizdos gijimo dažnio padidėjimo nepastebėta. Remiantis veikimo mechanizmu, nintedanibas gali pabloginti žaizdos gijimą. Nebuvo atlikta nintedanibo tyrimų, skirtų jo poveikiui žaizdos gijimui iširti. Todėl gydymą Ofev reikia pradėti, o tuo atveju, kai jo vartojimas buvo nutrauktas prieš operaciją – atnaujinti tik kliniškai įvertinus, kad žaizda gyja pakankamai gerai.

Derinimas su pirfenidonu

Specialiu farmakokinetikos tyrimu tirtas nintedanibo vartojimas kartu su pirfenidonu pacientams, sergantiems IPF. Remiantis gautais rezultatais, reikšmingos nintedanibo ir pirfenidono farmakokinetinės sąveikos įrodymų, šiuos vaistinius preparatus vartojant kartu, nėra (žr. 5.2 skyrių). Kadangi abiejų vaistinių preparatų saugumo duomenys panašūs, galima tikėtis papildomų nepageidaujamų reakcijų, įskaitant nepageidaujamą poveikį virškinimo traktui ir kepenims. Naudos ir rizikos santykis, vartojant kartu su pirfenidonu, neiširtas.

Poveikis QT intervalui

Klinikinių tyrimų programoje (5.1 skyrius) nebuvo pastebėtas nintedanibo QT intervalą ilginantis poveikis. Kadangi žinoma, jog kai kurie tirozino kinazės inhibitoriai daro poveikį QT intervalui, reikia atsargiai skirti nintedanibą pacientams, kuriems gali pailgėti QTc intervalas.

Alerginė reakcija

Žinoma, kad sojai jautriems asmenims dietiniai sojų produktai gali sukelti alergines reakcijas, įskaitant sunkią anafilaksiją. Pacientams, jautriems žemės riešutų baltymams, yra didesnė rizika patirti sunkias reakcijas į sojos preparatus.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

P-glikoproteinas (P-gp)

Nintedanibas yra P-gp substratas (žr. 5.2 skyrių). Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikai skirtu tyrimo metu kartu vartojamas stipriai veikiantis P-gp inhibitorius ketokonazolas nintedanibo ekspoziciją, remiantis AUC, padidino 1,61 karto, remiantis C_{max} – 1,83 karto. Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikos tyrimo metu kartu vartojamas stipriai veikiantis P-gp induktorius rifampicinas nintedanibo ekspoziciją, remiantis AUC, sumažino 50,3%, remiantis C_{max} – 60,3%, palyginti su ekspozicija monoterapijos nintedanibu metu. Ofev derinant su stipriai veikiančiais P-gp inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, eritromicinu ar ciklosporinu), gali padidėti nintedanibo ekspozicija. Tais atvejais reikia atidžiai stebėti, kaip pacientas toleruoja nintedanibą. Dėl nepageidaujamų reakcijų gali prireikti Ofev vartojimą pertraukti, sumažinti jo dozę ar nutraukti vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Stipriai veikiantys P-gp induktoriai (pvz., rifampicinas, karbamazepinas, fenitoinas ir paprastųjų jonažolių preparatai) gali sumažinti nintedanibo ekspoziciją. Reikia apsvarstyti galimybę kartu vartoti parinkti alternatyvų vaistinių preparatą, kuris P-gp visai neindukuoja ar indukuoja mažai.

Citochromo (CYP) fermentai

Tik maža dalis nintedanibo biotransformacijos vyksta veikiant CYP fermentams. Iki klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad nintedanibas ir jo metabolitai, t. y. laisvosios rūgšties dalis BIBF 1202 ir jos gliukuronidas – BIBF 1202 gliukuronidas – CYP fermentų neslopina ir neindukuoja (žr. 5.2 skyrių). Taigi manoma, kad CYP metabolizmu pagrįstos vaistinių preparatų sąveikos su nintedanibu tikimybė yra maža.

Derinimas su kitais vaistiniais preparatais

Nintedanibą vartojant kartu su geriamaisiais hormoniniais kontraceptikais, geriamųjų hormoninių kontraceptikų farmakokinetika reikšmingai nepakito (žr. 5.2 skyrių).

Nintedanibą vartojant kartu su bozentanu, nintedanibo farmakokinetika nepakito (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / kontracepcija

Nintedanibas gali pakenkti žmogaus vaisiui (žr. 5.3 skyrių). Vaisingo amžiaus moterims reikia patarti vengti pastoti gydymo Ofev metu. Pradedant gydymą, gydymo metu bei mažiausiai 3 mėnesius po paskutinės Ofev dozės pavartojimo turi naudoti labai veiksmingus kontracepcijos metodus. Nintedanibas reikšmingai neveikia etinilestradiolio ir levonorgestrelio ekspozicijos plazmoje (žr. 5.2 skyrių). Geriamųjų hormoninių kontraceptikų veiksmingumas gali sumažėti dėl vėmimo ir (arba) viduriavimo arba kitų būklių, kurios gali paveikti absorbciją. Geriamųjų hormoninių kontraceptikų vartojančioms moterims, kurios patiria minėtų būklių, turi būti informuotos naudoti alternatyvią labai veiksmingą kontracepcijos priemonę.

Nėštumas

Informacijos apie Ofev vartojimą nėštumo metu nėra, bet su gyvūnais atlikti ikiklinikiniai tyrimai parodė šios veikliosios medžiagos toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Kadangi nintedanibas gali pakenkti ir žmogaus vaisiui, nėštumo metu jo vartoti negalima (žr. 4.3 skyrių), taip pat prieš pradedant gydymą Ofev ir prireikus gydymo metu reikia atlikti nėštumo testus.

Pacientes reikia perspėti, kad jos praneštų savo gydytojui ar vaistininkui, jei pastoja gydymo Ofev metu.

Jei pacientė pastoja vartodama Ofev, gydymą būtina nutraukti ir ją reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nėra informacijos apie tai, ar nintedanibas ir jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Ikiklinikiniai tyrimai parodė, kad nedideli kiekiai nintedanibo ir jo metabolitų ($\leq 0,5\%$ pavartotos dozės) išsiskyrė į žindamų žiurkių pieną. Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams negalima atmesti. Gydomo Ofev metu žindymą reikia nutraukti.

Vaisingumas

Remiantis ikiklinikiniais tyrimais, vyrų vaisingumo sutrikimo įrodymų nėra (žr. 5.3 skyrių). Poūmio ir lėtinio toksinio poveikio tyrimų metu žiurkių patelių vaisingumo sutrikimų, esant sisteminei ekspozicijai, kuri prilygsta atsirandančiai nuo didžiausios rekomenduojamos dozės žmogui (DRDŽ) 150 mg du kartus per parą, nenustatyta (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Ofev gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Pacientams reikia patarti būti atsargiems, vairuojant ir valdant mechanizmus gydymo Ofev metu.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų metu ir poregistraciniu laikotarpiu dažniausiai pasireiškusios su nintedanibo vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas, pilvo skausmas, sumažėjęs apetitas, svorio sumažėjimas ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

Apie atrinktų nepageidaujamų reakcijų valdymą žr. 4.4 skyrių.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

1-ojoje lentelėje pateikta nepageidaujamų reakcijų (NR) į vaistinį preparatą, suklasifikuotų pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, santrauka, kurioje dažnis apibūdintas šiomis sutartinėmis sąvokomis: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai retas ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

1 lentelė. NR santrauka pagal dažnį

| Organų sistemų klasė teiktinas terminas | Dažnis | | |
|---|-------------------------------|--|---|
| | Idiopatinė plaučių fibrozė | Kitos lėtinės fibrozinės progresuojančio fenotipo IPL | Su sisteminė skleroze susijusi intersticinė plaučių liga |
| Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai | | | |
| Trombocitopenija | Nedažnas | Nedažnas | Nedažnas |
| Metabolizmo ir mitybos sutrikimai | | | |
| Kūno svorio sumažėjimas | Dažnas | Dažnas | Dažnas |
| Sumažėjęs apetitas | Dažnas | Labai dažnas | Dažnas |
| Dehidracija | Nedažnas | Nedažnas | Dažnis nežinomas |
| Širdies sutrikimai | | | |
| Miokardo infarktas | Nedažnas | Nedažnas | Dažnis nežinomas |
| Kraujagyslių sutrikimai | | | |
| Kraujavimas (žr. 4.4 skyrių) | Dažnas | Dažnas | Dažnas |
| Hipertenzija | Nedažnas | Dažnas | Dažnas |
| Aneurizmos ir arterijų disekacijos | Dažnis nežinomas | Dažnis nežinomas | Dažnis nežinomas |
| Virškinimo trakto sutrikimai | | | |
| Viduriavimas | Labai dažnas | Labai dažnas | Labai dažnas |
| Pykinimas | Labai dažnas | Labai dažnas | Labai dažnas |
| Pilvo skausmas | Labai dažnas | Labai dažnas | Labai dažnas |
| Vėmimas | Dažnas | Labai dažnas | Labai dažnas |
| Pankreatitas | Nedažnas | Nedažnas | Dažnis nežinomas |
| Kolitas | Nedažnas | Nedažnas | Nedažnas |
| Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai | | | |
| Vaistinio preparato sukeltas kepenų pažeidimas | Nedažnas | Dažnas | Nedažnas |
| Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas | Labai dažnas | Labai dažnas | Labai dažnas |
| Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas | Dažnas | Labai dažnas | Dažnas |
| Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas | Dažnas | Dažnas | Dažnas |
| Gamaglutamiltransferazės (GGT) aktyvumo padidėjimas | Dažnas | Dažnas | Dažnas |
| Hiperbilirubinemija | Nedažnas | Nedažnas | Dažnis nežinomas |
| Šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumo padidėjimas kraujyje | Nedažnas | Dažnas | Dažnas |
| Odos ir poodinio audinio sutrikimai | | | |
| Išbėrimas | Dažnas | Dažnas | Nedažnas |
| Niežėjimas | Nedažnas | Nedažnas | Nedažnas |
| Alopecija | Nedažnas | Nedažnas | Dažnis nežinomas |
| Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai | | | |
| Inkstų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių) | Dažnis nežinomas | Dažnis nežinomas | Nedažnas |
| Proteinurija | Nedažnas | Nedažnas | Dažnis nežinomas |
| Nervų sistemos sutrikimai | | | |
| Galvos skausmas | Dažnas | Dažnas | Dažnas |

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Viduriavimas

Klinikinių tyrimų metu (žr. 5.1 skyrių) viduriavimas buvo dažniausiai nustatytas virškinimo trakto reiškiny. Daugumai pacientų šis reiškinys buvo lengvas arba vidutinio sunkumo. Daugiau kaip dviem

trečdaliams pacientų, kuriems pasireiškė viduriavimas, jis prasidėjo jau pirmaisiais trimis gydymo mėnesiais. Daugumai pacientų viduriavimas buvo gydomas viduriavimą slopinančiais vaistinėmis preparatais, dozės mažinimu ar nintedanibo vartojimo pertraukimu (žr. 4.4 skyrių). Klinikinių tyrimų metu nustatyti viduriavimo reiškiniai apžvelgiami 2 lentelėje.

2 lentelė. Viduriavimas per 52 savaites klinikinių tyrimų metu

| | INPULSIS | | INBUILD | | SENSCIS | |
|--|----------|--------|----------|--------|----------|--------|
| | Placebas | Ofev | Placebas | Ofev | Placebas | Ofev |
| Viduriavimas | 18,4 % | 62,4 % | 23,9 % | 66,9 % | 31,6 % | 75,7 % |
| Sunkus viduriavimas | 0,5 % | 3,3 % | 0,9 % | 2,4 % | 1 % | 4,2 % |
| Viduriavimas, dėl kurio sumažinta Ofev dozė | 0 % | 10,7 % | 0,9 % | 16 % | 1 % | 22,2 % |
| Viduriavimas, dėl kurio nutrauktas Ofev vartojimas | 0,2 % | 4,4 % | 0,3 % | 5,7 % | 0,3 % | 6,9 % |

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

INPULSIS tyrimų metu kepenų fermentų aktyvumas padidėjo 13,6% Ofev gydytų pacientų grupėje palyginti su 2,6 % placebo vartojusių pacientų grupėje (žr. 4.4 skyrių). INBUILD tyrimo metu kepenų fermentų aktyvumas padidėjo 22,6 % Ofev gydytų pacientų, palyginti su 5,7 % placebo vartojusių pacientų. SENSCIS tyrimo metu kepenų fermentų aktyvumas padidėjo 13,2 % Ofev gydytų pacientų palyginus su 3,1 % placebo vartojusių pacientų. Kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas buvo laikinas ir nesujęs su kliniškai pasireiškusia kepenų liga.

Daugiau informacijos apie specialias populiacijas, rekomenduojamas priemones ir dozės koregavimą pasireiškus viduriavimui ir padidėjus kepenų fermentų aktyvumui kraujyje papildomai ieškokite atitinkamai 4.4 ir 4.2 skyriuose.

Kraujavimas

Klinikinių tyrimų metu kraujavimas Ofev gydytiems pacientams pasireiškė šiek tiek dažniau arba šis dažnis gydymo grupėse buvo panašus (Ofev 10,3 %, palyginti su placebo 7,8 %, INPULSIS tyrime; Ofev 11,1 %, palyginti su placebo 12,7 %, INBUILD tyrime; Ofev 11,1 %, palyginti su placebo 8,3 %, SENSCIS tyrime). Dažniausiai pranešta apie nesunkų kraujavimą iš nosies. Sunkių kraujavimo reiškinų dažnis 2-jose gydymo grupėse buvo žemas (Ofev 1,3 %, palyginti su placebo 1,4 %, INPULSIS tyrime; Ofev 0,9 %, palyginti su placebo 1,5 %, INBUILD tyrime; Ofev 1,4 %, palyginti su placebo 0,7 %, SENSCIS tyrime).

Kraujavimo reiškiniai, nustatyti po vaistinio preparato patekimo į rinką, be kitų organų sistemų, pasireiškė virškinimo, kvėpavimo ir centrinėje nervų sistemoje, dažniausiai registruotas kraujavimas iš virškinimo trakto (žr. 4.4 skyrių).

Proteinurija

Klinikinių tyrimų metu proteinurija pasireiškė retai ir jos dažnis gydymo grupėse buvo panašus (Ofev 0,8 %, palyginti su placebo 0,5 % INPULSIS tyrime; Ofev 1,5 %, palyginti su placebo 1,8 % INBUILD tyrime; Ofev 1,0 %, palyginti su placebo 0,0 % SENSCIS tyrime). Klinikinių tyrimų metu apie nefrozinį sindromą nepranešta. Poregistraciniu laikotarpiu gauta labai mažai pranešimų apie nefrozinio lygio proteinurijos atvejus su inkstų funkcijos sutrikimu arba be jo. Individualių atvejų histologiniai radiniai rodė glomerulų mikroangiopatiją su inkstų trombais arba be jų. Pastebėta, kad simptomai išnyko nutraukus gydymą Ofev, kai kuriais atvejais išliko tam tikra proteinurija. Pacientams, kuriems atsiranda nefrozinio sindromo požymių ar simptomų, reikia įvertinti gydymo pertraukimo būtinybę (žr. 4.4 skyrių).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Perdozavus Ofev, specifinio priešnuodžio ar gydymo nėra. Du onkologinėje programoje dalyvaujantys pacientai vartojo per didelę daugiausia 600 mg du kartus per parą dozę iki aštuonių parų. Pastebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko žinomą nintedanibo saugumo apibūdinimą, t. y. padidėjo kepenų fermentų aktyvumas kraujyje ir virškinimo trakto simptomų dažnis. Abiem pacientams šios nepageidaujamos reakcijos praėjo. INPULSIS tyrimų metu vienas pacientas per neapsižiūrėjimą vartojo 600 mg paros dozę iš viso 21 dieną. Jam netikslaus dozavimo laikotarpiu pasireiškė ir praėjo nesunki nepageidaujama reakcija (nazofaringitas), kitų reiškinių nebuvo. Perdozavimo atveju reikia pertraukti gydymą ir prireikus pradėti taikyti įprastines palaikomąsias gydymo priemones.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – vaistiniai preparatai nuo vėžio, proteinkinazės inhibitoriai, ATC kodas – L01EX09.

Veikimo mechanizmas

Nintedanibas yra mažos molekulės tirozinkinazės inhibitorius, įskaitant trombocitų išskiriamo augimo faktoriaus receptorius (TAFR) α ir β , fibroblastų augimo faktoriaus receptorius (FAFR) 1-3 bei KEAFR 1-3. Be to, nintedanibas slopina Lck (limfocitams specifinę tirozinproteinkinazę), Lyn (tirozinproteinkinazę lyn), Src (protoonkogeno tirozinproteinkinazę src) ir CSF1R (kolonijas stimuliuojančio faktoriaus 1 receptoriaus) kinazes. Nintedanibas konkurenciniu būdu rišasi su šių kinazių adenozintrifosfato (ATF) prisijungimo vieta ir užblokuoja viduląstelines signalų perdavimo kaskadas, kurios, sergant intersticinėmis plaučių ligomis, dalyvauja fibrozinio audinio remodeliacijos proceso patogenezėje.

Farmakodinaminis poveikis

Žmogaus ląsteles tiriant *in vitro* nustatyta, kad nintedanibas slopina procesus, kurie, manoma, yra susiję su fibrozinės patogenezės pradžia, fibrozę skatinančių mediatorių atpalaidavimu iš periferinio kraujo monocitinių ląstelių bei makrofagų poliarizacija į alternatyviai aktyvintus makrofagus. Nustatyta, kad nintedanibas slopina svarbiausius organų fibrozės procesus, fibroblastų proliferaciją, jų migraciją bei transformaciją į aktyvių miofibroblastų fenotipą, taip pat užląstelinio matriksos sekreciją. Tyrimų su gyvūnais metu tiriant įvairius IPF, SS / SS-IPL, su reumatoidiniu artritu (RA) susijusios IPL ir kitų organų fibrozės modelius, nustatytas nintedanibo priešuždegiminis ir antifibrozinis poveikis plaučiams, odai, širdžiai, inkstams ir kepenims. Nintedanibas veikė ir kraujagysles. Vaistinis preparatas slopino odos mikrokraujagyslių endotelio ląstelių apoptozę ir sulėtino plaučių kraujagyslių remodeliacijos procesus, nes jam veikiant sumažėjo kraujagyslių lygiųjų raumenų ląstelių proliferacija, plaučių kraujagyslių sienelių storis ir užsikimšusių plaučių kraujagyslių procentinė dalis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF)

Nintedanibo klinikinis veiksmingumas buvo tirtas dviejų III fazės, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotų, placebo kontroliuojamų identiškos struktūros IPF sergančių pacientų tyrimų (INPULSIS-1 (1199.32) ir INPULSIS-2 (1199.34) metu. Pacientai, kurių FGPT tyrimo pradžioje buvo < 50% numatytos ar anglies monoksido difuzija plaučiuose (DLCO, koreguota hemoglobiniui), tyrimo pradžioje buvo < 30% numatytos, į tyrimus nebuvo įtraukti. Pacientai buvo atsitiktinių imčių būdu suskirstyti 3:2 santykiu į grupes 52 savaites gydyti du kartus per parą vartojama Ofev 150 mg doze arba placebo.

Pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo metinis forsutos gyvybinės plaučių talpos (FGPT) sumažėjimo rodmuo. Pagrindinės antraeilės vertinamosios baigtys buvo *Saint George* kvėpavimo klausimyno (angl. *Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) bendro balo 52 savaitę pokytis, palyginti su pradiniu, ir laikotarpis iki pirmojo ūmaus IPF pasunkėjimo.

Metinis FGPT sumažėjimo rodmuo

Nintedanibą vartojusių pacientų metinis FGPT sumažėjimo rodmuo (ml) buvo reikšmingai mažesnis, palyginti su placebo vartojusių pacientų. Gydomo poveikis buvo pastovus abiejų tyrimų metu. Atskirų tyrimų ir sujungti rezultatai pateikti 3-iojoje lentelėje.

3 lentelė. Metinis FGPT sumažėjimo (ml) rodmuo tyrimų INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 metu bei bendri jų duomenys - gydyta grupė

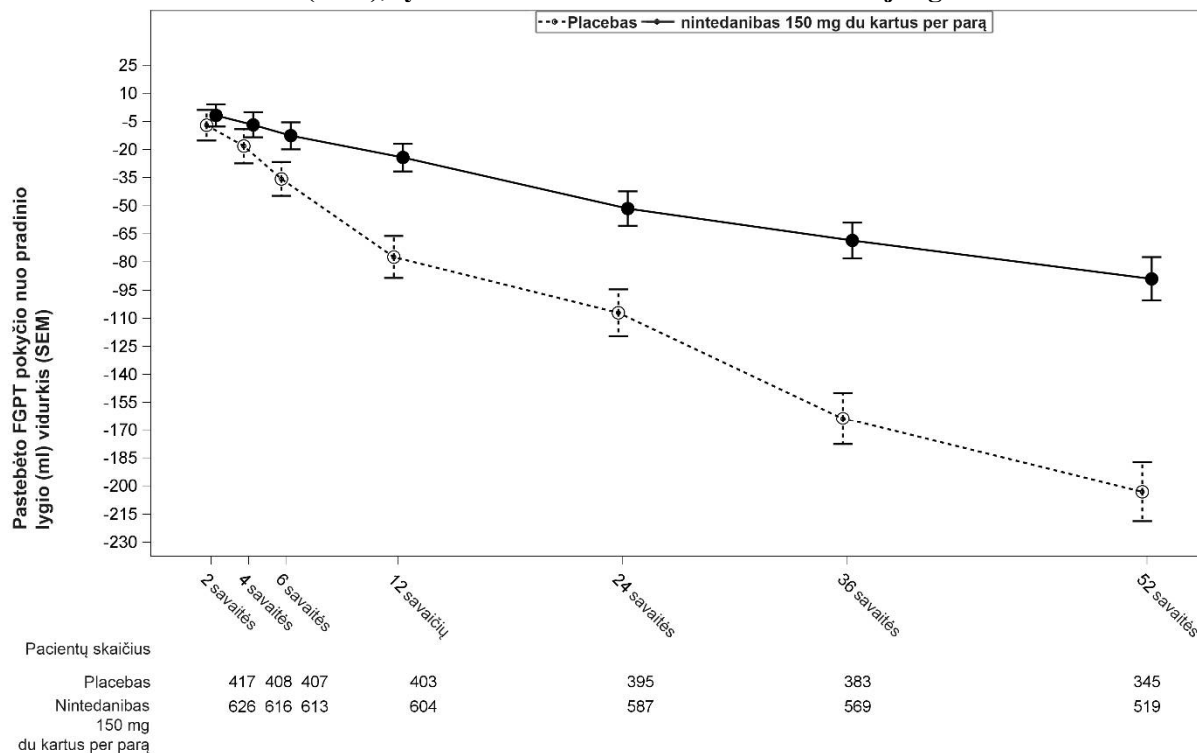
| | INPULSIS-1 | | INPULSIS-2 | | INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 sujungti | |
|--|----------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą |
| Analizuotų pacientų skaičius | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Sumažėjimo per 52 savaites rodmuo ¹ (SP) | -239,9 (18,71) | -114,7 (15,33) | -207,3 (19,31) | -113,6 (15,73) | -223,5 (13,45) | -113,6 (10,98) |
| Palyginimas su placebo | | | | | | |
| Skirtumas ¹ | | 125,3 | | 93,7 | | 109,9 |
| 95% PI | | (77,7, 172,8) | | (44,8, 142,7) | | (75,9, 144,0) |
| p reikšmė | | < 0,0001 | | 0,0002 | | < 0,0001 |
| ¹ Apskaičiuota remiantis atsitiktinio koeficiento regresijos modeliu PI: pasikliautinis intervalas | | | | | | |

Jautrumo analizėje, kurioje buvo laikoma, kad pacientų, kurių duomenų trūksta, 52 savaitę FGPT sumažėjimas po paskutinės stebėtos vertės bus toks pat, kaip ir visų placebo vartojusių pacientų, pakoreguotas metinis sumažėjimo rodmuo tarp nintedanibą vartojusių ir placebo vartojusių buvo 113,9 ml/per metus (95% PI 69,2, 158,5) INPULSIS-1 ir 83,3 ml/per metus (95% PI 37,6, 129,0) INPULSIS-2 tyrimuose.

1-ojoje diagramoje parodytas pokyčio kitimas nuo pradinio lygmens laikui bėgant abiejose gydymo grupėse yra paremtas bendra tyrimų INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 analize.

1 pav.

Pastebėto FGPT pokyčio kitimo nuo pradinio lygmens (ml) laikui bėgant vidurkis (SVP), tyrimai INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 sujungti



Reagavusiųjų FGPT atsaku analizė

Abiejuose INPULSIS tyrimuose FGPT atsaku reagavusiųjų, apibrėžtų kaip pacientai, kurių absoliutus numatytos FGPT sumažėjimas procentais buvo ne didesnis kaip 5% (riba, rodanti mirštamumo nuo IPF rizikos didėjimą), dalis nintedanibu gydytoje grupėje buvo reikšmingai didesnė, palyginti su placebo gydyta grupe. Panašūs rezultatai buvo gauti analizei naudojant konservatyvią 10% ribą. Atskirų tyrimų ir sujungti rezultatai pateikti 4-ojoje lentelėje.

4 lentelė. Reagavusių FGPT atsaku 52 savaitę dalis tyrimų INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 metu bei bendri jų duomenys - gydyta grupė

| | INPULSIS-1 | | INPULSIS-2 | | INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 sujungti | |
|--|------------|---|------------|---|-----------------------------------|---|
| | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą |
| Analizuotų pacientų skaičius | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| 5% riba | | | | | | |
| Reagavusių ¹ FGPT atsaku skaičius (%) | 78 (38,2) | 163 (52,8) | 86 (39,3) | 175 (53,2) | 164 (38,8) | 338 (53) |
| Palyginimas su placebo | | | | | | |
| Šansų santykis | | 1,85 | | 1,79 | | 1,84 |
| 95% PI | | (1,28, 2,66) | | (1,26, 2,55) | | (1,43, 2,36) |
| p reikšmė ² | | 0,001 | | 0,0011 | | < 0,0001 |
| 10% riba | | | | | | |
| Reagavusių ¹ FGPT atsaku skaičius (%) | 116 (56,9) | 218 (70,6) | 140 (63,9) | 229 (69,6) | 256 (60,5) | 447 (70,1) |
| Palyginimas su placebo | | | | | | |
| Šansų santykis | | 1,91 | | 1,29 | | 1,58 |
| 95% PI | | (1,32, 2,79) | | (0,89, 1,86) | | (1,21, 2,05) |
| p reikšmė ² | | 0,0007 | | 0,1833 | | 0,0007 |

¹Reagavusieji pacientai yra tie, kurių absoliutus numatytos FPGT sumažėjimas buvo ne didesnis kaip 5% arba 10%, priklausomai nuo ribos ir FPGT rodmens 52 savaitę.

²Pagrįsta logistine regresija.

Laikas iki progresavimo (≥ 10% absoliutus numatytos FPGT sumažėjimas % arba mirtis)

Abiejuose INPULSIS tyrimuose progresavimo pavojus statistiškai reikšmingai sumažėjo pacientams, gydytiems nintedanibu, palyginti su placebo. Bendroje analizėje RS buvo 0,60, kas rodo 40% progresavimo pavojaus sumažėjimą pacientams, gydytiems nintedanibu, palyginti su vartojusiais placebo.

5 lentelė. Pacientų, kuriems per 52 savaites pasireiškė $\geq 10\%$ absoliutus numatytos FPGT sumažėjimas ar mirtis INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 metu bei bendri jų duomenys - gydyta grupė

| | INPULSIS-1 | | INPULSIS-2 | | INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 sujungti | |
|---|------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą |
| Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Pacientų, kuriems pasireiškė pasunkėjimas, skaičius (%) | 83 (40,7) | 75 (24,3) | 92 (42,0) | 98 (29,8) | 175 (41,1) | 173 (27,1) |
| Palyginimas su placebo ¹ | | | | | | |
| p reikšmė ² | | 0,0001 | | 0,0054 | | < 0,0001 |
| Rizikos santykis ³ | | 0,53 | | 0,67 | | 0,60 |
| 95% PI | | (0,39, 0,72) | | (0,51, 0,89) | | (0,49, 0,74) |

¹ Remiantis duomenimis, surinktais iki 372 dienos (52 savaitės + 7 dienų riba).

² Remiantis logaritminiu ranginiu testu.

³ Remiantis Cox regresijos modeliu.

SGRQ bendro balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę

Bendroje INPULSIS tyrimų analizėje pradinio vertinimo SGRQ balas nintedanibo grupėje buvo 39,51, o placebo grupėje – 39,58. Apskaičiuotas vidutinis SGRQ bendro balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę buvo mažesnis nintedanibu gydytoje grupėje (3,53) negu placebo gydytoje grupėje (4,96), skirtumas tarp grupių: -1,43 (95% PI: -3,09, 0,23; p=0,0923). Apskritai, nintedanibo poveikis su sveikata susijusiai gyvenimo kokybei, nustatytas bendru SGRQ balu, yra nedidelis ir rodo mažesnę blogėjimą, palyginti su placebo.

Laikotarpis iki pirmo ūmaus IPF pasunkėjimo

INPULSIS tyrimų bendra analizė skaičiaus atžvilgiu parodė mažesnę pirmo ūmaus pasunkėjimo riziką pacientams, vartojusiems nintedanibą, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo. Atskirų ir sujungtų tyrimų rezultatai pateikti 6-ojoje lentelėje.

6 lentelė. Pacientų, kuriems per 52 savaites pasireiškė ūmus IPF pasunkėjimas, skaičiaus ir laikotarpio iki pirmo pasunkėjimo analizė, pagrįsta tyrėjo registruotais atvejais tyrimų INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 metu bei bendri jų duomenys - gydyta grupė

| | INPULSIS-1 | | INPULSIS-2 | | INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 sujungti | |
|---|------------|--------------------------------|------------|--------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą |
| Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Pacientų, kuriems pasireiškė pasunkėjimas, skaičius (%) | 11 (5,4) | 19 (6,1) | 21 (9,6) | 12 (3,6) | 32 (7,6) | 31 (4,9) |
| Palyginimas su placebo¹ | | | | | | |
| p reikšmė ² | | 0,6728 | | 0,005 | | 0,0823 |
| Rizikos santykis ³ | | 1,15 | | 0,38 | | 0,64 |
| 95% PI | | (0,54, 2,42) | | (0,19, 0,77) | | (0,39, 1,05) |

¹ Remiantis duomenimis, surinktais iki 372 dienos (52 savaitės + 7 dienų riba).

² Remiantis logaritminiu ranginiu testu.

³ Remiantis Cox regresijos modeliu.

Atlikus iš anksto apibrėžtą jautrumo analizę, pacientų, kuriems per 52 savaites pasireiškė bent 1 pripažintas pasunkėjimas, dalis buvo mažesnė nintedanibu gydytoje grupėje (1,9% pacientų) negu placebo gydytoje grupėje (5,7% pacientų). Analizuojant pripažintus pasunkėjimo atvejus naudojant bendrus duomenis, laikotarpio iki pasunkėjimo analize nustatytas rizikos santykis (RS) buvo 0,32 (95% PI 0,16, 0,65; p=0,0010).

Išgyvenamumo analizė

Iš anksto numatyta bendra INPULSIS tyrimų išgyvenamumo duomenų analizė parodė, kad bendras mirtingumas per 52 savaites buvo mažesnis nintedanibu gydytoje grupėje (5,5%), palyginti su placebo gydyta grupe (7,8%). Laikotarpio iki mirties analize nustatytas RS buvo 0,7 (95% PI 0,43, 1,12; p=0,1399). Visų išgyvenamumo vertinamųjų baigčių rezultatai (pvz., mirtingumas vartojant vaistinį preparatą ir mirtingumas dėl kvėpavimo sistemos) parodė pastovų kiekybinį skirtumą nintedanibo naudai.

7 lentelė. Mirtingumas dėl visų priežasčių per 52 savaites tyrimų INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 metu bei bendri jų duomenys - gydyta grupė

| | INPULSIS-1 | | INPULSIS-2 | | INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 sujungti | |
|---|------------|---|------------|---|-----------------------------------|---|
| | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą |
| Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius | 204 | 309 | 219 | 329 | 423 | 638 |
| Pacientų, kuriems pasireiškė pasunkėjimas, skaičius (%) | 13 (6,4) | 13 (4,2) | 20 (9,1) | 22 (6,7) | 33 (7,8) | 35 (5,5) |
| Palyginimas su placebo ¹ | | | | | | |
| p reikšmė ² | | 0,288 | | 0,2995 | | 0,1399 |
| Rizikos koeficientas ³ | | 0,63 | | 0,74 | | 0,7 |
| 95% PI | | (0,29; 1,36) | | (0,4; 1,35) | | (0,43; 1,12) |

¹ Remiantis duomenimis, surinktais iki 372 dienos (52 savaitės + 7 dienų riba).

² Remiantis logaritminio rango testu.

³ Remiantis Cox regresijos modeliu.

Ilgalaikis pacientų, sergančių IPF, gydymas Ofev (INPULSIS-ON)

Atvirajame tęstiniame Ofev tyrime dalyvavo 734 pacientai, sergantys IPF. Pacientai, baigę 52 savaitių gydymo kursą tyrime INPULSIS, buvo gydomi Ofev atviruoju būdu tęstiniame tyrime INPULSIS-ON. Pacientų, gydytų Ofev abiejuose – INPULSIS ir INPULSIS-ON – tyrimuose, ekspozicijos trukmės mediana buvo 44,7 mėnesio (ribos: 11,9-68,3). Žvalgomosios veiksmingumo vertinamosios baigtys apėmė metinį FGPT sumažėjimo per 192 savaites rodmenį, kuris visiems gydytiems pacientams siekė -135,1 (5,8) ml per metus ir atitiko pacientų, gydytų Ofev INPULSIS III fazės tyrimuose, metinį FGPT sumažėjimo rodmenį (-113,6 ml per metus). Ofev nepageidaujamo poveikio duomenys tyrime INPULSIS-ON atitiko stebėtus INPULSIS III fazės tyrimuose.

IPF sergantys pacientai, kuriems yra pažengęs plaučių funkcijos sutrikimas (INSTAGE)

INSTAGE buvo daugiacentris, tarptautinis, perspektyvinis, atsitiktinių imčių, dvigubai aklas, lygiagrečių grupių 24 savaites trukęs klinikinis tyrimas, kuriame dalyvavusiems IPF sergantiems pacientams buvo pažengęs plaučių funkcijos sutrikimas (DLCO \leq 35 % prognozuoto). 136 pacientams buvo taikoma Ofev monoterapija. Remiantis koreguotu vidutiniu pokyčiu nuo pradinio vertinimo, rezultatai pagal pirmaeilę vertinamąją baigtį 12 savaitę parodė -0,77 vienetais sumažėjusį *Saint George* kvėpavimo klausimyno (SGRQ) bendrą balą. Po tyrimo atliktas palyginimas parodė, kad šių pacientų FGPT sumažėjimas atitiko mažiau pažengusia liga sergančių pacientų, gydytų Ofev III fazės tyrimų INPULSIS metu, FGPT sumažėjimą.

Ofev saugumo ir toleravimo duomenys IPF sergantiems pacientams, kuriems yra pažengęs plaučių funkcijos sutrikimas, atitiko duomenis, nustatytus III fazės tyrimų INPULSIS metu.

Papildomi IV fazės tyrimo INJOURNEY duomenys, vartojant Ofev 150 mg du kartus per parą kartu su papildomu gydymu pirfenidonu

Gydymas nintedanibu kartu su pirfenidonu tirtas su 105 atsitiktinių imčių būdu atrinktais pacientais atliekant 12 savaitių žvalgomąjį atvirą atsitiktinių imčių nintedanibo 150 mg du kartus per parą tyrimą, vaistinio preparato vartojant kartu su papildomu pirfenidonu (titruotu iki 801 mg tris kartus per parą), palyginti su nintedanibo 150 mg du kartus per parą monoterapija. Pirmaeilę vertinamoji baigtis buvo pacientų, patyrusių nepageidaujamo virškinimo trakto reiškinių nuo pradinio vertinimo iki 12-osios savaitės, procentinė dalis. Nepageidaujami virškinimo trakto reiškiniai pasireiškė dažnai ir atitiko kiekvienam komponentui nustatytus saugumo duomenis. Pagal pranešimus, dažniausi

nepageidaujami reiškiniai buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas, kuriuos patyrė pacientai, gydyti pifnenedonu, kurio skirta papildomai su nintedanibu, šį režimą lyginant su nintedanibo monoterapija. Vidutinis (SP) absoliutusias FGPT pokytis nuo pradinės vertės 12-ąją savaitę buvo -13,3 (17,4) ml pacientams, gydytiems nintedanibu kartu su papildomu pifnenedonu (n = 48), palyginti su -40,9 (31,4) ml pacientams, gydytiems vien nintedanibu (n = 44).

Kitos lėtinės fibrozės progresuojančio fenotipo intersticinės plaučių ligos (IPL)

Ofev klinikinis veiksmingumas pacientams, sergantiems kitomis lėtinėmis fibrozėmis progresuojančio fenotipo IPL, tirtas dvigubai aklo, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (INBUILD) metu. Pacientai, sergantys IPF, į tyrimą įtraukti nebuvo. Atrinkti tie lėtinės fibrozės IPL klinikinę diagnozę turintys pacientai, kuriems nustatyta reikšminga fibrozė (daugiau kaip 10 % fibrozių požymių) atliekant DSGKT ir kuriems pasireiškė klinikinių progresavimo požymių (apibūdintų kaip FGPT sumažėjimas $\geq 10\%$, FGPT sumažėjimas nuo $\geq 5\%$ iki $< 10\%$ stiprėjant simptomams ar didėjančią patologiją rodant vaizdinamajam tyrimui arba stiprėjantys simptomai ir didėjanti vaizdinimo patologija per 24 mėnesius prieš atranką). Reikalauta, kad pacientų FGPT būtų didesnis arba lygus 45 % būtinojo dydžio, o DLCO būtų nuo 30 % iki mažiau kaip 80 % būtinojo dydžio. Pacientų liga turėjo būti progresavusi nepaisant taikytų tinkamų ligos valdymo priemonių, kurios taikytos, atsižvelgiant į atitinkama IPL sergančių pacientų gydymo klinikinę praktiką.

Iš viso 663 pacientai atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes, kurios ne trumpiau kaip 52 savaites vartojo Ofev 150 mg du kartus per parą arba vaistinį preparatą atitinkantį placebo. Ofev ekspozicijos mediana viso tyrimo metu buvo 17,4 mėnesio, o vidutinė Ofev ekspozicija viso tyrimo metu siekė 15,6 mėnesio. Atsitiktinių imčių atranka buvo sluoksniuojama atsižvelgiant į DSGKT nustatytą fibrozės pobūdį, įvertintą centrinės įstaigos recenzentų. Atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkta 412 pacientų, kurių DSGKT rodė įprastai intersticinei pneumonijai (IIP) būdingą fibrozės pobūdį, ir 251 pacientas, kurių DSGKT rodė kitokio pobūdžio fibrozę. Šiame tyrime analizėms sudaryti 2 pagrindinės populiacijos pogrupiai: visi pacientai (bendroji populiacija) ir pacientai, kuriems DSGKT nustatytas IIP būdingas fibrozės pobūdis. Pacientai, kuriems DSGKT nustatytos kitokio pobūdžio fibrozės, sudarė papildomą populiaciją.

Pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo metinis forsutos gyvybinės plaučių talpos (FGPT) (ml) sumažėjimo per 52 savaites rodmuo. Pagrindinės antraeilės vertinamosios baigtys buvo absoliutus bendrojo balo pokytis nuo pradinio pagal Kingo trumpąjį intersticinės plaučių ligos klausimyną (angl. *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*, K-BILD) 52 savaitę, laikotarpis iki pirmo ūmaus IPL pasunkėjimo arba mirties per 52 savaites ir laikotarpis iki mirties per 52 savaites.

Pacientų amžiaus vidurkis (standartinis nuokrypis [SN, min.-maks.]) buvo 65,8 (9,8, 27-87) metų, o vidutinė FGPT, išreikšta procentais nuo būtinojo dydžio – 69 % (15,6, 42-137). Pagrindinės klinikinės IPL diagnozės tyrime dalyvavusiose grupėse buvo pneumonitas dėl padidėjusio jautrumo (26,1 %), autoimuninės IPL (25,6 %), nespecifinė idiopatinė intersticinė pneumonija (18,9 %), kitaip neklasifikuojama idiopatinė intersticinė pneumonija (17,2 %), ir kitos IPL (12,2 %).

Tyrimas INBUILD nebuvo skirtas arba pritaikytas nintedanibo naudai specifiniuose diagnostiniuose pacientų pogrupiuose įrodyti. Remiantis IPL diagnozėmis, pogrupiuose nustatyti pastovūs poveikiai. Nintedanibo skyrimo pacientams, sergantiems labai retomis progresuojančiomis IPL, patirties nepakanka.

Metinis FGPT sumažėjimo rodmuo

Ofev vartojusių pacientų metinis FGPT sumažėjimo per 52 savaites rodmuo (ml) buvo reikšmingai 107 ml mažesnis, palyginti su placebo vartojusių pacientų (8 lentelė); tai atitiko 57 % santykinį gydymo poveikį.

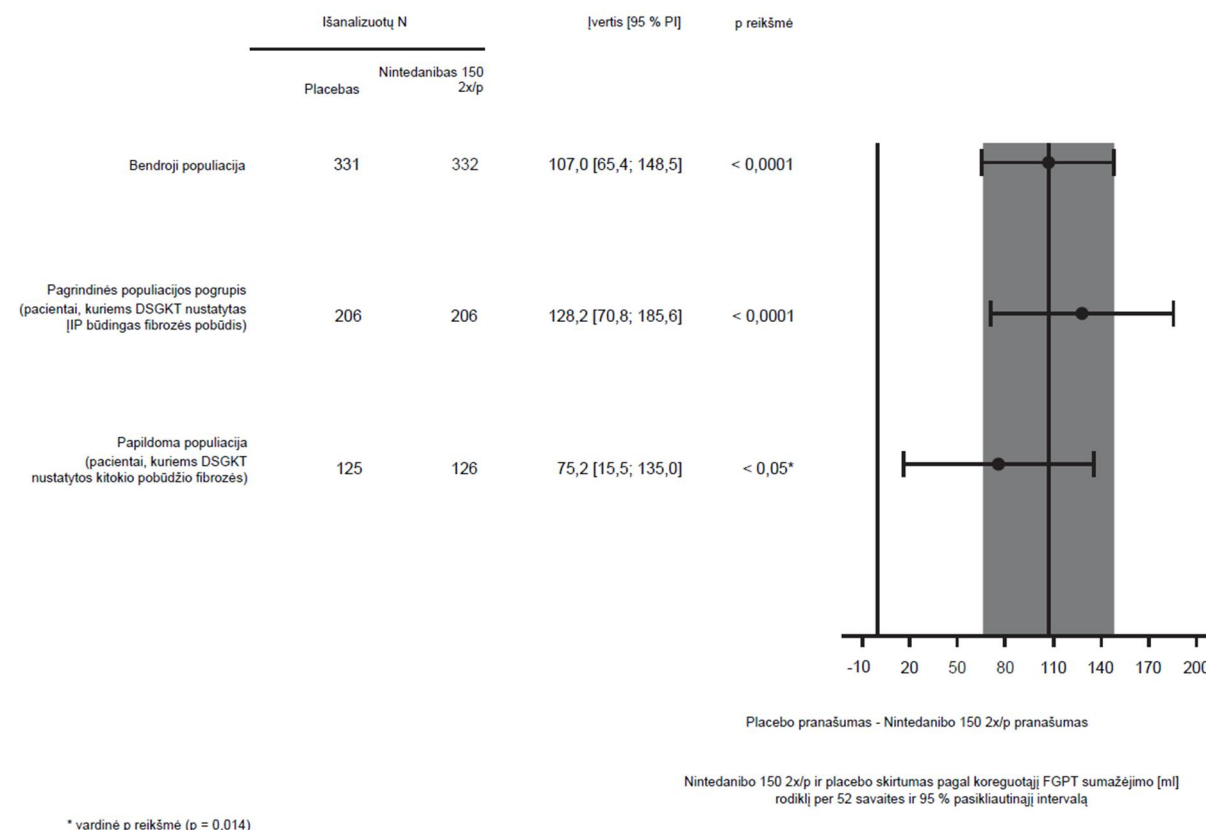
8 lentelė. Metinis FGPT sumažėjimo per 52 savaites rodmuo (ml)

| | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą |
|---|---------------|-----------------------------------|
| Analizuotų pacientų skaičius | 331 | 332 |
| Sumažėjimo per 52 savaites rodmuo ¹ (SP) | -187,8 (14,8) | -80,8 (15,1) |
| Palyginimas su placebo | | |
| Skirtumas ¹ | | 107 |
| 95 % PI | | (65,4; 148,5) |
| p reikšmė | | < 0,0001 |

¹Remiantis atsitiktinio koeficiento regresija, į analizę įtraukus fiksuotą kategorinį gydymo poveikį, DSGKT nustatytą pobūdį, fiksuotą tolydžiųjų laiko ir pradinės FGPT [ml] veiksmų poveikį, įskaitant gydymo laiko atžvilgiu bei pradinio vertinimo laiko atžvilgiu tarpusavio sąveiką.

Pacientų, kuriems DSGKT nustatytas IIP būdingas fibrozės pobūdis, populiacijos pogrupiuose stebėti panašūs rezultatai. Gydymo poveikis atitiko rezultatus, gautus pacientų, kuriems DSGKT nustatytos kitokio pobūdžio fibrozės, papildomoje populiacijoje (sąveikos p reikšmė 0,2268) (2 pav.).

2 pav. Metinio FGPT sumažėjimo (ml) pacientų populiacijose per 52 savaites rodmenis blobograma

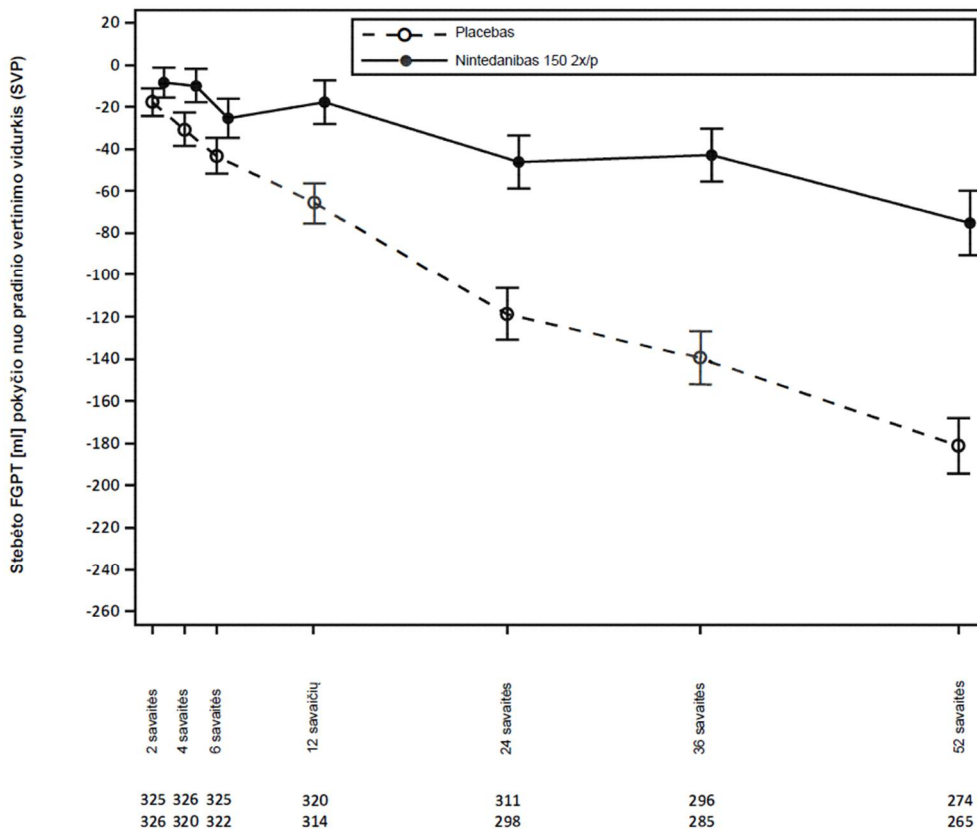


2x/p = du kartus per parą

Visos iš anksto apibrėžtos jautrumo analizės patvirtino Ofev poveikio, mažinant metinį FGPT sumažėjimo rodmenį, rezultatus ir nuoseklūs rezultatai stebėti iš anksto apibrėžtuose veiksmingumo pogrupiuose (pagal lytį, amžiaus grupę, rasę, pradinį FGPT, išreikštą % nuo būtinojo dydžio ir pradinę pagrindinę klinikinę IPL diagnozę grupėse).

3 pav. pavaizduotas laikinis FGPT vystymosi pokytis, palyginti su pradiniu vertinimu, nustatytas gydymo grupėse.

3 pav. Stebėto FGPT pokyčio (ml) nuo pradinio vertinimo vidurkis (SVP) per 52 savaites



2x/p = du kartus per parą

Be to, palankus Ofev poveikis nustatytas vertinant koreguotąjį vidutinį absoliutų FGPT (būtinąjo dydžio, %) pokytį nuo pradinio vertinimo 52 savaitę. Koreguotasis vidutinis absoliutus FGPT (būtinąjo dydžio, %) pokytis nuo pradinio vertinimo iki 52 savaitės buvo mažesnis nintedanibu gydytoje grupėje (-2,62 %) nei placebo gydytoje grupėje (-5,86 %). Koreguotasis vidutinis skirtumas tarp gydymo grupių buvo 3,24 (95 % PI: 2,09, 4,40; nominalus $p < 0,0001$).

Reagavusiųjų FGPT atsaku analizė

FGPT atsaku reagavusiųjų, apibrėžtų kaip pacientai, kurių santykinis FGPT (būtinąjo dydžio, %) sumažėjimas procentais buvo ne didesnis kaip 5 %, dalis Ofev grupėje buvo didesnė, palyginti su placebo grupe. Panašūs rezultatai gauti analizei taikant 10 % ribą (9 lentelė).

9 lentelė. Reagavusiųjų FGPT atsaku 52 savaitę dalis INBUILD tyrime

| | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą |
|--|------------|-----------------------------------|
| Analizuotų pacientų skaičius | 331 | 332 |
| 5 % riba | | |
| Reagavusiųjų ¹ FGPT atsaku skaičius (%) | 104 (31,4) | 158 (47,6) |
| Palyginimas su placebo | | |
| Šansų santykis ² | | 2,01 |
| 95 % PI | | (1,46; 2,76) |
| Vardinė p reikšmė | | < 0,0001 |
| 10 % riba | | |
| Reagavusiųjų ¹ FGPT atsaku skaičius (%) | 169 (51,1) | 197 (59,3) |
| Palyginimas su placebo | | |
| Šansų santykis ² | | 1,42 |
| 95 % PI | | (1,04; 1,94) |
| Vardinė p reikšmė | | 0,0268 |

¹Reagavusieji pacientai yra tie, kurių santykinis FGPT (būtinojo dydžio, %) sumažėjimas buvo ne didesnis kaip 5 % arba 10 %, priklausomai nuo ribos, ir kuriems atliktas FGPT vertinimas 52 savaitę (pacientai, kurių duomenų 52 savaitę nebuvo, laikyti nereagavusiais).

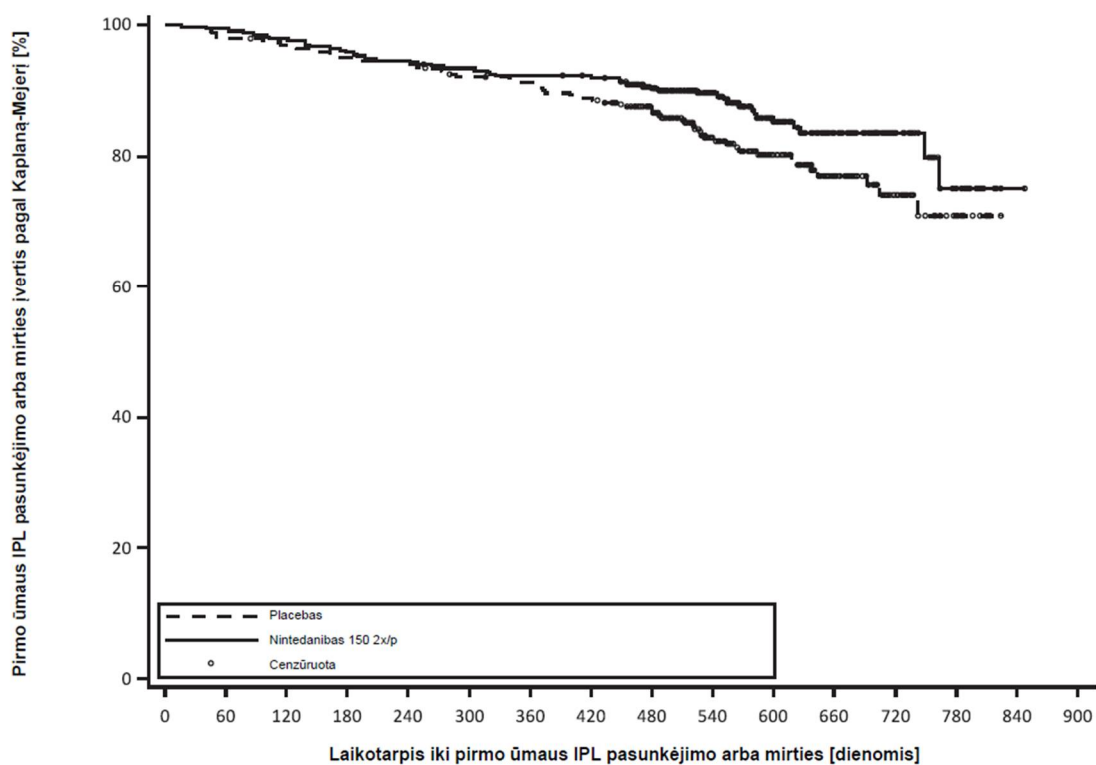
²Remiantis logistiniu regresijos modeliu, kai tolydžioji kovariatė yra pradinė numatyta FGPT (būtinojo dydžio, %), o dvinarė kovariatė – DSGKT nustatytas pobūdis

Laikotarpis iki pirmo ūmaus IPL pasunkėjimo arba mirties

Viso tyrimo metu pacientų, kurie patyrė bent vieną pirmo ūmaus IPL pasunkėjimo reiškinių arba mirė, dalis Ofev grupėje buvo 13,9 %, o placebo grupėje – 19,6 %. RS buvo 0,67 (95 % PI: 0,46, 0,98; nominali p = 0,0387), rodantis 33 % mažesnę pirmo ūmaus IPL pasunkėjimo arba mirties riziką pacientams, vartojusiems Ofev, palyginti su placebo (4 pav.).

4 pav.

Laikotarpio iki pirmo ūmaus IPL pasunkėjimo arba mirties viso tyrimo metu Kaplano-Mejerio (Kaplan-Meier) kreivė



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|---|---|
| Placebas | 331 | 325 | 320 | 314 | 311 | 302 | 298 | 290 | 252 | 171 | 121 | 77 | 35 | 13 | 0 | 0 |
| Nintedanibas 150 2x/p | 332 | 330 | 325 | 318 | 314 | 309 | 305 | 303 | 268 | 194 | 127 | 81 | 35 | 14 | 1 | 0 |

2x/p = du kartus per parą

Išgyvenamumo analizė

Mirties rizika Ofev grupėje, palyginti su placebo grupe, buvo mažesnė. RS buvo 0,78 (95 % PI: 0,50, 1,21; nominali p = 0,2594), rodantis 22 % mažesnę mirties riziką pacientams, vartojusiems Ofev, palyginti su placebo.

Laikas iki progresavimo (≥ 10 % absoliutus FGPT (būtinąjo dydžio, %) sumažėjimas) arba mirties INBUILD tyrimo metu progresavimo (≥ 10 % absoliutus FGPT (būtinąjo dydžio, %) sumažėjimas) arba mirties rizika buvo mažesnė Ofev gydomiems pacientams. Pacientų, patyrusių reiškinį, dalis Ofev grupėje buvo 40,4 %, o placebo grupėje – 54,7 %. RS buvo 0,66 (95 % PI: 0,53, 0,83; p = 0,0003), rodantis 34 % mažesnę progresavimo (≥ 10 % absoliutaus numatytos FGPT (būtinąjo dydžio, %) sumažėjimo) arba mirties riziką pacientams, vartojusiems Ofev, palyginti su placebo.

Gyvenimo kokybė

Koreguotasis vidutinis K-BILD bendrojo balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę placebo grupėje buvo -0,79 vieneto, o Ofev grupėje siekė 0,55. Skirtumas tarp gydymo grupių buvo 1,34 (95 % PI: -0,31, 2,98; nominali p = 0,1115).

Koreguotasis vidutinis absoliutus dusulio srities simptomų balo pagal gyvenimo su plaučių fibroze klausimyną (angl. *Living With Pulmonary Fibrosis*, L-PF) pokytis nuo pradinio 52 savaitę Ofev grupėje buvo 4,28, o placebo grupėje siekė 7,81. Koreguotasis vidutinis skirtumas tarp grupių rodė Ofev pranašumą ir buvo -3,53 (95 % PI: -6,14, -0,92; nominali p = 0,0081). Koreguotasis vidutinis absoliutus L-PF kosulio srities simptomų balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę Ofev grupėje buvo -1,84, o placebo grupėje siekė 4,25. Koreguotasis vidutinis skirtumas tarp grupių rodė Ofev pranašumą ir buvo -6,09 (95 % PI: -9,65, -2,53; nominali p = 0,0008).

Su sisteme skleroze susijusi intersticinė plaučių liga (SS-IPL)

Ofev klinikinis veiksmingumas gydant SS-IPL sergančius pacientus buvo tirtas dvigubai aklo, atsitiktinių imčių, placebo kontroliuojamo III fazės tyrimo (SENSCIS) metu. Pacientams SS-IPL diagnozė buvo patvirtinta remiantis 2013 m. Amerikos reumatologijos kolegijos ir Europos Lygos prieš reumatą SS klasifikacijos kriterijais ir ankstesnių 12 mėnesių laikotarpiu atliktu krūtinės ląstos didelės skiriamosios gebos kompiuterinės tomografijos (DSGKT) tyrimu. Iš viso 580 pacientų atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo suskirstyti į grupes, kurios ne trumpiau kaip 52 savaites vartojo Ofev 150 mg du kartus per parą arba vaistinį preparatą atitinkantį placebo; iš jų buvo gydyti 576 pacientai. Atsitiktinė imtis buvo sluoksniuojama pagal antitopoizomerazės antikūno (ATA) buvimą. Atskiri pacientai koduotą tiriamąjį vaistinį preparatą vartojo iki 100 savaičių (Ofev ekspozicijos mediana buvo 15,4 mėnesio; vidutinė Ofev ekspozicija – 14,5 mėnesio).

Pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo metinis FGPT sumažėjimo per 52 savaites rodmuo. Pagrindinės antraeilės vertinamosios baigtys buvo absoliutus modifikuoto Rodnano odos pažeidimo skalės (angl. *modified Rodnan Skin Score*, mRSS) balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę ir absoliutus Saint George kvėpavimo klausimyno (angl. *Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) bendro balo 52 savaitę pokytis, palyginti su pradiniu.

75,2 % visos pacientų populiacijos sudarė moterys. Vidutinis (standartinis nuokrypis [SN, min.-maks.]) amžius buvo 54 (12,2, 20-79) metai. Iš viso 51,9 % pacientų sirgo difuzine odos sisteme skleroze (SS) ir 48,1 % pacientų sirgo ribota SS. Vidutinis (SN) laikas nuo pirmojo ne Reino simptomo atsiradimo buvo 3,49 (1,7) metų. 49 % pacientų pradinio vertinimo metu buvo gydomi pastovia mikofenolato doze (46,5 % vartojo mikofenolato mofetilį; 1,9 % – mikofenolato natrio druską; 0,5 % – mikofenolio rūgštį). Mikofenolatu gydytų ir negydytų pacientų saugumo duomenys pradinio vertinimo metu buvo panašūs.

Metinis FGPT sumažėjimo rodmuo

Ofev vartojusių pacientų metinis FGPT sumažėjimo per 52 savaites rodmuo (ml) buvo reikšmingai 41 ml mažesnis, palyginti su placebo vartojusių pacientų (10 lentelė); tai atitiko 43,8 % santykinį gydymo poveikį.

10 lentelė. Metinis FGPT sumažėjimo per 52 savaites rodmuo (ml)

| | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą |
|---|--------------|-----------------------------------|
| Analizuotų pacientų skaičius | 288 | 287 |
| Sumažėjimo per 52 savaites rodmuo ¹ (SP) | -93,3 (13,5) | -52,4 (13,8) |
| Palyginimas su placebo | | |
| Skirtumas ¹ | | 41 |
| 95 % PI | | (2,9, 79) |
| p reikšmė | | < 0,05 |

¹Remiantis atsitiktinio koeficiento regresija, į analizę įtraukus fiksuotų kategorinių gydymo, ATA buvimo ir lyties veiksnių poveikį, fiksuotų tolydžių laiko, pradinės FGPT [ml], amžiaus ir ūgio veiksnių poveikį, įskaitant gydymo laiko atžvilgiu bei pradinio vertinimo laiko atžvilgiu tarpusavio sąveikas. Įvertintas atsitiktinis poveikis atsižvelgiant į pacientui specifinius konstantos ir laiko duomenis. Paklaidos pacientų imtyje modeliuotos taikant nestruktūrinę dispersijų-kovariacijų matricą. Kintamumas tarp individų modeliuotas taikant dispersinių komponentų dispersijų-kovariacijų matricą.

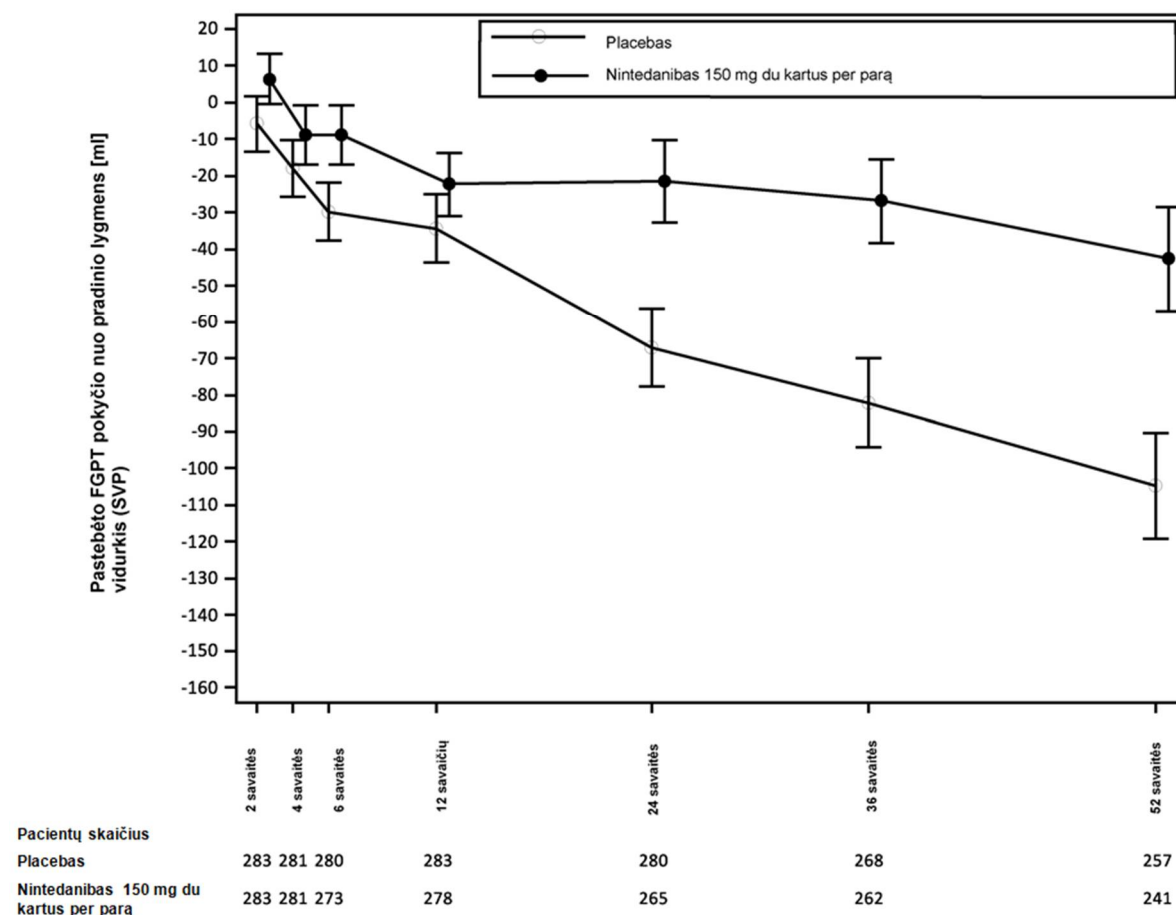
Visos iš anksto apibrėžtos jautrumo analizės patvirtino panašų Ofev poveikį mažinant metinį FGPT sumažėjimo rodmenį, o iš anksto apibrėžtuose pogrupiuose (pvz., pagal amžių, lytį ir mikofenolato vartojimą) nenustatyta jokio heterogeniškumo.

Be to, panašus poveikis buvo pastebėtas kitoms plaučių funkcijos vertinamosioms baigtims, pvz., absoliučiam FGPT pokyčiui (ml) nuo pradinio lygmens 52 savaitę (5 pav. ir 11 lentelė) ir

prognozuotam FGPT sumažėjimo per 52 savaites rodmeniui procentais (%) (12 lentelė), pateikianti papildomų įrodymų apie SS-IPL progresavimą lėtinantį Ofev poveikį. Be to, mažiau Ofev grupės pacientų nustatytas > 5 % absoliutus prognozuotas FGPT sumažėjimas (20,6 % Ofev grupėje, palyginti su 28,5 % placebo grupėje, bendras atsakas = 0,65, p = 0,0287). Santykinis FGPT sumažėjimas ml > 10 % buvo panašus abiejose grupėse (16,7 % Ofev grupėje, palyginti su 18,1 % placebo grupėje, bendras atsakas = 0,91, p = 0,6842). Atliekant šias analizes, FGPT vertės, kurių trūko 52 savaitę, buvo priskirtos prie blogiausių paciento verčių, nustatytų gydymo metu.

Žvalgomoji iki 100 savaičių trukmės (ilgiausio gydymo laikotarpio SENSICIS tyrime) duomenų analizė leido daryti prielaidą, kad SS-IPL progresavimą lėtinantis vartojamo Ofev poveikis išliko ilgiau kaip 52 savaites.

5 pav. FGPT pokyčio nuo pradinio lygmens (ml) 52 savaitę vidurkis (SVP)



11 lentelė. Absoliutus FGPT pokytis nuo pradinio lygmens (ml) 52 savaitę

| | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą |
|--|---------------|-----------------------------------|
| Analizuotų pacientų skaičius | 288 | 288 |
| Pradinis vidurkis (SN) | 2 541 (815,5) | 2 458,5 (735,9) |
| Vidurkio ¹ (SP) pokytis nuo pradinio 52 savaitę | -101 (13,6) | -54,6 (13,9) |
| Palyginimas su placebo | | |
| Vidurkis ¹ | | 46,4 |
| 95 % PI | | (8,1, 84,7) |
| p reikšmė | | < 0,05 |

¹Remiantis mišriu kartotinių matavimų modeliu (angl. *Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM), įtraukus fiksuotų kategorinių ATA buvimo, apsilankymo, gydymo ir apsilankymų tarpusavio sąveikos, pradinio

vertinimo ir apsilankymų tarpusavio sąveikos, amžiaus, lyties ir ūgio veiksnių poveikį. Apsilankymas buvo kartotinio matavimo parametras. Paklaidos pacientų imtyje modeliuotos taikant nestruktūrinę dispersijų-kovariacijų matricą. Koreguotasis vidurkis buvo pagrįstas visų pagal šį analizės modelį vertintų pacientų duomenimis (ne tik tų pacientų, kurių pradiniai ir matavimo 52 savaitę duomenys nustatyti).

12 lentelė. Metinis FGPT sumažėjimo per 52 savaites rodmuo (% nuo numatytos)

| | Placebas | Ofev 150 mg du kartus per parą |
|---|------------|-----------------------------------|
| Analizuotų pacientų skaičius | 288 | 287 |
| Sumažėjimo per 52 savaites rodmuo ¹ (SP) | -2,6 (0,4) | -1,4 (0,4) |
| Palyginimas su placebo | | |
| Skirtumas ¹ | | 1,15 |
| 95 % PI | | (0,09, 2,21) |
| p reikšmė | | < 0,05 |

¹Remiantis atsitiktinio koeficiento regresija, į analizę įtraukus fiksuotų kategorinių gydymo ir ATA buvimo veiksnių poveikį, fiksuotų tolydžiųjų laiko ir pradinės FGPT [% nuo numat.] veiksnių poveikį, įskaitant gydymo laiko atžvilgiu bei pradinio vertinimo laiko atžvilgiu tarpusavio sąveiką. Įvertintas atsitiktinis poveikis atsižvelgiant į pacientui specifinius konstantos ir laiko duomenis. Paklaidos pacientų imtyje modeliuotos taikant nestruktūrinę dispersijų-kovariacijų matricą. Kintamumas tarp individų modeliuotas taikant dispersinių komponentų dispersijų-kovariacijų matricą.

Modifikuotos Rodnano odos pažeidimo skalės (mRSS) balo pokytis nuo pradinio lygmens 52 savaitę
Koreguotasis vidutinis absoliutus mRSS balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę Ofev grupėje (-2,17 (95 % PI -2,69, -1,65)) ir placebo grupėje (-1,96 (95 % PI -2,48, -1,45)) buvo panašus. Koreguotasis vidurkių skirtumas tarp gydymo grupių buvo -0,21 (95 % PI -0,94, 0,53; p = 0,5785).

St. George kvėpavimo klausimyno (SGRQ) bendro balo pokytis nuo pradinio lygmens 52 savaitę
Koreguotasis vidutinis absoliutus SGRQ bendro balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę Ofev grupėje (0,81 (95 % PI -0,92, 2,55)) ir placebo grupėje (-0,88 (95 % PI -2,58, 0,82)) buvo panašus. Koreguotasis vidurkių skirtumas tarp gydymo grupių buvo 1,69 (95 % PI -0,73, 4,12; p = 0,1711).

Išgyvenamumo analizė

Mirštamumas per visą tyrimą Ofev grupėje (N = 10; 3,5 %) ir placebo grupėje (N = 9; 3,1 %) buvo panašus. Laikotarpio iki mirties per visą tyrimą analize nustatytas RS buvo 1,16 (95 % PI 0,47, 2,84; p = 0,7535).

QT intervalas

Tyrime, kuriame dalyvavo inkstų ląstelių vėžiu sergantys pacientai, buvo atlikti QT/QTc matavimai, kurie parodė, kad vienkartinė per burną pavartota 200 mg nintedanibo dozė ir 15 parų 2 kartus per parą per burną vartojamos daugkartinės 200 mg nintedanibo dozės QTcF intervalo nepailgino.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti Ofev tyrimų su visais vaikų, sergančių IPF, populiacijos pogrupiais duomenis (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Per burną pavartojus nintedanibo minkštąją želatinos kapsulę pavalgis, didžiausia koncentracija kraujo plazmoje susidaro maždaug po 2-4 val. (svyravimo ribos 0,5-8 val.) Sveikų savanorių organizme 100 mg dozės absoliutus biologinis prieinamumas buvo 4,69% (90% PI: 3,615-6,078). Absorbcija ir biologinis prieinamumas sumažėja dėl pernašos poveikio ir žymaus metabolizmo prieš patenkant į sisteminę kraujotaką. Proporcingumą dozei rodo nintedanibo ekspozicijos padidėjimas (dozės svyravimo ribos: 50-450 mg kartą per parą ir 150-300 mg du kartus per parą). Pusiausvyrinės koncentracijos kraujo plazmoje nusistovi ne vėliau kaip per vieną savaitę nuo dozavimo pradžios.

Po valgio pavartoto nintedanibo ekspozicija padidėjo maždaug 20%, palyginti su ekspozicija po pavartojimo nevalgius (PI: 95,3-152,5%), o absorbcija buvo uždelsta (po pavartojimo nevalgius t_{max} vidurkis 2 val., po pavartojimo pavalgis – 3,98 val.).

Pasiskirstymas

Nintedanibo pasiskirstymo kinetika mažiausiai yra dvifazė. Po intraveninės infuzijos buvo nustatytas didelis pasiskirstymo tūris (V_{ss} : 1050 l, genotipinis variacijos koeficientas gVK – 45%).

In vitro daug nintedanibo prisijungė prie kraujo plazmos baltymų, prisijungusios frakcijos buvo 97,8%. Svarbiausias baltymas, prie kurio prisijungia, yra serumo albuminas. Nintedanibas pirmiausiai pasiskirsto kraujo plazmoje, pasiskirstymo kraujyje ir kraujo plazmoje santykis yra 0,869.

Biotransformacija

Vyraujanti nintedanibo metabolizmo reakcija yra esterazių vykdomas hidrolizinis skaldymas, lemiantis laisvos rūgšties liekaną BIBF 1202. BIBF 1202 toliau gliukuroninimo, vykdomo uridino 5'-difosfo-gliukuronoziltransferazės fermentų (UGT), t. y. UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 ir UGT 1A10, metu verčiamas BIBF 1202 gliukuronidu.

Tik maža nintedanibo dalis biotransformuojama veikiant CYP fermentams. Vyraujantis metabolizme dalyvaujantis fermentas yra CYP 3A4. ADME tyrimo metu žmonių kraujo plazmoje pagrindinio nuo CYP priklausomo metabolito neaptikta. *In vitro* nuo CYP priklausomas metabolizmas sudarė apie 5%, palyginti su maždaug 25% esterio skaldymu. Iki klinikinių tyrimų metu nustatyta, kad nintedanibas, BIBF 1202 ir BIBF 1202 gliukuronidas CYP fermentų neslopina ir neindukuoja. Nintedanibo ir CYP substratų, CYP inhibitorių ar CYP induktorių tarpusavio sąveika nėra tikėtina.

Eliminacija

Bendras klirensas kraujo plazmoje po infuzijos į veną buvo didelis (Kl: 1390 ml/min, gVK – 28,8%) Per 48 valandas su šlapimu nepakitusios veikliosios medžiagos pavidalu išsiskyrė maždaug 0,05% per burną pavartotos dozės (gVK: 31,5%) ir maždaug 1,4% į veną suleistos dozės (gVK: 24,2%); inkstų klirensas buvo 20 ml/min. (gVK: 32,6%). Per burną pavartojus [¹⁴C] nintedanibo, su vaistiniu preparatu susijusio radioaktyvumo pagrindinis eliminacijos būdas buvo išsiskyrimas su išmatomis / tulžimi (93,4% dozės, gVK – 2,61%). Išsiskyrimas pro inkstus, palyginti su bendru klirensu, buvo mažas (0,649% dozės, gVK – 26,3%). Bendras išsiskyrimas buvo vertinamas kaip visiškas (virš 90%) per 4 paras po pavartojimo. Nintedanibo galutinės pusinės eliminacijos laikas buvo tarp 10 ir 15 val. (gVK: maždaug 50%).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Nintedanibo farmakokinetika (FK) gali būti laikoma tiesine atsižvelgiant į laiką (t. y. vienkartinės dozės duomenys gali būti ekstrapoliuoti į daugkartinių dozių duomenis). Kaupimasis po daugkartinių pavartojimų buvo toks: C_{max} padidėjo 1,04 karto, AUC_{τ} – 1,38 karto. Nintedanibo mažiausios koncentracijos išliko pastovios ilgiau nei vienerius metus.

Pernaša

Nintedanibas yra P-gp substratas. Apie galimą nintedanibo sąveiką su šiuo nešikliu žr. 4.5 skyriuje. Buvo įrodyta, kad *in vitro* nintedanibas nėra OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ar MRP-2 substratas ar inhibitorius. Nintedanibas taip pat nėra BCRP substratas. *In vitro* buvo nustatyta tik

silpna geba slopinti OCT-1, BCRP ir P-gp, kuri laikoma kliniškai nereikšminga. Tai pasakytina ir apie nintedanibo buvimą OCT-1 substratu.

Populiacijos farmakokinetikos analizė ypatingose populiacijose

Nintedanibo FK savybės sveikų savanorių, IPF sergančių pacientų, kitomis lėtinėmis fibrozinėmis progresuojančio fenotipo IPL sergančių pacientų, SS-IPL sergančių pacientų ir vėžiu sergančių pacientų organizme buvo panašios. Remiantis pacientų, sergančių IPF ar nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu (NSPV) (N=1 191) populiacijos FK (popFK) analize ir aprašomaisiais tyrimais, lytis (kūno svoris pakoreguotas), lengvas ar vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (vertinamas pagal kreatinino klirensą), alkoholio vartojimas ir P-gp genotipas nedarė įtakos nintedanibo ekspozicijai. PopFK analizės parodė, nedidelį nintedanibo poveikį ekspozicijai priklausomai nuo amžiaus, kūno svorio ir rasės (žr. toliau). Remiantis tuo, kad ekspozicija atskirų asmenų organizme labai kito, manoma, kad šis nedidelis poveikis nėra kliniškai reikšmingas (žr. 4.4 skyrių).

Amžius

Nintedanibo ekspozicija su amžiumi didėja tiesiniu būdu. Palyginti su pacientais, kurių amžiaus vidurkis 62 metai, 45 metų paciento organizme $AUC_{\tau,ss}$ mažesnis 16%, o 76 metų paciento organizme didesnis 13%. Analizė apėmė 29-85 metų amžiaus pacientus, maždaug 5% populiacijos buvo senesni nei 75 metų. Pagal PopFK modelį buvo pastebėtas maždaug 20–25% nintedanibo ekspozicijos padidėjimas ≥ 75 metų pacientams, palyginus su jaunesniais nei 65 metų pacientais.

Tyrimų su vaikų populiacija neatlikta.

Kūno svoris

Nustatytas atvirkštinis ryšys tarp kūno svorio ir nintedanibo ekspozicijos. Palyginti su pacientais, kurių kūno svorio vidurkis buvo 71,5 kg, 50 kg sveriančio paciento organizme $AUC_{\tau,ss}$ didesnis 25% (5-toji procentilė), o 100 kg sveriančio paciento organizme mažesnis 19% (95-toji procentilė).

Rasė

Palyginti su europidais, pacientų kinų, taivaniečių ir indų organizme nintedanibo ekspozicijos vidurkis populiacijoje buvo 33–50 % didesnis, japonų organizme 16 % didesnis, o korėjiečių organizme – 16-22% mažesnis (kūno svoris pakoreguotas). Juodaodžių asmenų duomenys buvo labai riboti, bet svyravo tiek pat, kaip europidų.

Sutrikusi kepenų funkcija

I fazės vienkartinės dozės tyrime savanoriams, kuriems buvo lengvas kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A), nintedanibo ekspozicija pagal C_{max} ir AUC buvo 2,2 karto didesnė lyginant su sveikais asmenimis (90% PI atitinkamai C_{max} 1,3–3,7 ir AUC 1,2–3,8). Savanoriams, kuriems buvo vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh B), ekspozicija lyginant su sveikais savanoriais atitinkamai pagal C_{max} buvo 7,6 karto didesnė (90% PI 4,4–13,2), o pagal AUC – 8,7 karto didesnė (90% PI 5,7–13,1). Asmenys, kuriems buvo sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh C), nebuvo tirti.

Gydymas kartu su pirfenidonu

Specialiu farmakokinetikos tyrimu tirtas nintedanibo vartojimas kartu su pirfenidonu pacientams, sergantiems IPF. 1-oji grupė gavo vieną 150 mg nintedanibo dozę prieš pirfenidono didinamąjį titravimą iki 801 mg tris kartus per parą, esant pusiausvirajai būsenai, ir po jo (gydyta N = 20 pacientų). 2-oji grupė gavo pusiausvrios būsenos gydymą 801 mg pirfenidono tris kartus per parą, ir jos tiriamiesiems nustatytas FK profilis prieš ne trumpesnę kaip 7 parų gydymą kartu su 150 mg nintedanibo du kartus per parą ir po jo (N = 17 gydytų pacientų). 1-ojoje grupėje nintedanibo koreguotieji geometriniai C_{max} ir AUC_{0-tz} rodiklių vidurkiai (90 % pasikliautinis intervalas (PI)) buvo atitinkamai 93 % (57 % – 151 %) ir 96 % (70 % – 131 %) (n = 12 naudota individualiam palyginimui). 2-ojoje grupėje pirfenidono koreguotieji geometriniai $C_{max,ss}$ ir $AUC_{\tau,ss}$ rodiklių vidurkiai (90 % PI) buvo atitinkamai 97 % (86 % – 110 %) ir 95 % (86 % – 106 %) (n = 12 naudota individualiam palyginimui).

Remiantis gautais rezultatais, reikšmingos nintedanibo ir pirfenidono farmakokinetinės sąveikos įrodymų, šiuos vaistinius preparatus vartojant kartu, nėra (žr. 4.4 skyrių).

Gydymas kartu su bozentanu

Specialiu farmakokinetikos tyrimu tirtas Ofev vartojimas kartu su bozentanu sveikiems savanoriams. Tiriamieji gavo vieną 150 mg Ofev dozę prieš bozentano dozę ir po 125 mg kartotinių dozių, vartojamų du kartus per parą, esant nusistovėjusioms pusiausvyrinėms koncentracijoms. Nintedanibo koreguotieji geometriniai C_{max} ir AUC_{0-tz} rodiklių vidurkiai (90 % pasikliautinis intervalas (PI)) buvo atitinkamai 103 % (86 %-124 %) ir 99 % (91 %-107 %) ($n = 13$); tai rodo, kad nintedanibą vartojant kartu su bozentanu nintedanibo farmakokinetika nepakito.

Gydymas kartu su geriamaisiais hormoniniais kontraceptikais

Specialaus farmakokinetikos tyrimo metu SS-IPL sergančioms pacientėms prieš tai ir po to, kai jos bent 10 dienų du kartus per parą vartojo po 150 mg nintedanibo, buvo paskirta vienkartinė 30 μ g etinilestradiolio ir 150 μ g levonorgestrelio derinio dozė. Etinilestradiolio koreguotieji geometriniai rodiklių vidurkiai (90 % pasikliautinis intervalas (PI)) buvo 117 % (108 % – 127 %; C_{max}) ir 101 % (93 % – 111 %; AUC_{0-tz}), o levonorgestrelio – atitinkamai 101 % (90 % – 113 %; C_{max}) ir 96 % (91 % – 102 %; AUC_{0-tz}) ($n = 15$), ir tai rodo, kad kartu vartojamas nintedanibas reikšmingai neveikia etinilestradiolio ir levonorgestrelio ekspozicijos plazmoje.

Ekspozicijos ir atsako santykis

Pacientų, sergančių IPF ir kitomis lėtinėmis fibrozinėmis progresuojančio fenotipo IPL, ekspozicijos ir atsako santykio analizė parodė silpną nintedanibo ekspozicijos plazmoje sąsają su ALT ir (arba) AST padidėjimu. Faktinė paskirta dozė gali būti geresnis prognostinis bet kokio stiprumo viduriavimo pasireiškimo rizikos veiksnys, net jeigu ir negalima atmesti tikimybės, kad rizika priklauso nuo ekspozicijos plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendras toksiškumas

Vienkartinės dozės toksiškumo tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir pelėmis, parodė mažą nintedanibo gebą sukelti ūminį toksišumą. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų, atliktų su žiurkėmis, metu nustatyti nepageidaujami reiškiniai (pvz., epifizų plokštelių sutankėjimas, priešakinių dantų pažeidimai) daugiausia priklausė nuo nintedanibo veikimo mechanizmo (t. y. KEAFR-2 slopinimo). Yra žinoma, kad tokius pokyčius sukelia ir kiti KEAFR 2 inhibitoriai ir tai yra grupei būdingas poveikis.

Toksiškumo tyrimų, atliktų su negrauzikais, metu nustatyti viduriavimas ir vėmimas, lydimi mažesnio kiekio maisto suvartojimo ir kūno svorio netekimo.

Žiurkėms, šunims ir *Cynomolgus* beždžionėms kepenų fermentų aktyvumo padidėjimo požymių nebuvo. Tik *Rezus* beždžionėms buvo pastebėtas nedidelis kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas, dėl kurio sunkaus nepageidaujamo poveikio, pvz., viduriavimo, nebuvo.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Žiurkėms nustatytas embrionų ir vaisių gaišimas bei teratogeninis poveikis esant mažesnei ekspozicijai už atsirandančią vartojant didžiausią rekomenduojamą dozę žmogui (DRDŽ), t. y. 150 mg du kartus per parą. Taip pat buvo pastebėtas poveikis ašinio skeleto ir didžiųjų arterijų vystymuisi, kai ekspozicija buvo mažesnė už atsirandančią vartojant terapines dozes.

Triušiams pasireiškė embrionų ir vaisių gaišimas bei teratogeninis poveikis, esant ekspozicijai 3 kartus didesnei už atsirandančią vartojant DRDŽ, bet nežymus poveikis embrionų ir vaisių ašinio skeleto ir širdies vystymuisi buvo pastebėtas jau esant ekspozicijai, mažesnei nei vartojant DRDŽ, t. y. 150 mg du kartus per parą.

Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimo, atlikto su žiurkėmis, metu poveikis prenataliniam ir postnataliniam vystymuisi pasireiškė tada, kai ekspozicija buvo mažesnė už atsirandančią vartojant DRDŽ.

Patinų vaisingumo ir ankstyvo embriono vystymosi iki implantacijos tyrimuose, atliktuose su žiurkėmis, nenustatyta poveikio patino dauginimosi organams ir vaisingumui.

Žiurkėms į pieną išsiskyrė nedidelis kiekis radioaktyviaisiais izotopais žymėto nintedanibo ir (arba) jo metabolitų ($\leq 0,5\%$ duotos dozės).

2 metų trukmės kancerogeniškumo tyrimų su pelėmis ir žiurkėmis duomenys kancerogeninio nintedanibo poveikio nerodo.

Genotoksiškumo tyrimai neparodė jokio mutageninio nintedanibo poveikio.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Vidutinės grandinės trigliceridai

Kietieji riebalai

Lecitinas (sojų) (E322)

Kapsulės korpusas

Želatina

Glicerolis (85%)

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Spaustuviniai dažai

Šelako glazūra

Juodasis geležies oksidas (E172)

Propilenglikolis (E1520)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Ofev 100 mg minkštosios kapsulės

Ofev 100 mg minkštosios kapsulės tiekiamos tokių dydžių pakuotėmis:

- 30 x 1 minkštųjų kapsulių aliuminio / aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

- 60 x 1 minkštųjų kapsulių aliuminio / aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

Ofev 150 mg minkštosios kapsulės

Ofev 150 mg minkštosios kapsulės tiekiamos tokių dydžių pakuotėmis:

- 30 x 1 minkštųjų kapsulių aliuminio / aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

- 60 x 1 minkštųjų kapsulių aliuminio / aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Jeigu prisilietėte prie kapsulės turinio, reikia nedelsiant gausiu vandens kiekiu nusiplauti rankas (žr. 4.2 skyrių).

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

Ofev 100 mg minkštosios kapsulės

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg minkštosios kapsulės

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. sausio 15 d.

Paskutinio perregistravimo data 2019 m. rugsėjo 23 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ofev 100 mg minkštosios kapsulės
nintedanibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 100 mg nintedanibo (esilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 x 1 minkštųjų kapsulių
60 x 1 minkštųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ofev 100 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

Išorinė dėžutė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ofev 150 mg minkštosios kapsulės
nintedanibum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 150 mg nintedanibo (esilato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra sojų lecitino. Išsamesnė informacija pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 x 1 minkštųjų kapsulių
60 x 1 minkštųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.
Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Ofev 150 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ofev 100 mg kapsulės
nintedanibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neatidaryti iki vartojimo.

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

Lizdinė plokštelė

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ofev 150 mg kapsulės
nintedanibum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Boehringer Ingelheim (logotipas)

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

Neatidaryti iki vartojimo.

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Ofev 100 mg minkštosios kapsulės nintedanibas (*nintedanibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ofev ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ofev
3. Kaip vartoti Ofev
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ofev
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ofev ir kam jis vartojamas

Ofev veikioji medžiaga yra nintedanibas – vaistas, priklausantis vadinamųjų tirozino kinazės inhibitorių klasei. Vaistas vartojamas idiopatinei plaučių fibrozei (IPF), kitoms lėtinėms fibrozinėms progresuojančio fenotipo intersticinėms plaučių ligoms (IPL) ir su sistetine skleroze susijusiai intersticinei plaučių ligai (SS-IPL) gydyti suaugusiesiems.

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF)

IPF yra sutrikimas, kurio metu plaučių audinys sustorėja, sustandėja ir laikui bėgant surandėja. Dėl randėjimo sumažėja plaučių gebėjimas pernešti deguonį iš plaučių į kraują, todėl tampa sunku giliai kvėpuoti. Ofev padeda sumažinti tolesnį plaučių randėjimą ir standėjimą.

Kitos lėtinės fibrozinės progresuojančio fenotipo intersticinės plaučių ligos (IPL)

Be IPF, yra kitų sutrikimų, dėl kurių Jūsų plaučių audinys sustorėja, sustandėja ir laikui bėgant surandėja (tai vadinama plaučių fibroze) ir kurių eiga vis blogėja (tai vadinama progresuojančiu fenotipu). Tokių sutrikimų pavyzdžiai gali būti pneumonitas dėl padidėjusio jautrumo, autoimuninės IPL (pvz., su reumatoidiniu artritu susijusi IPL), nespecifinė idiopatinė intersticinė pneumonija, kitaip neklasifikuojama idiopatinė intersticinė pneumonija ir kitos IPL. Ofev padeda sumažinti tolesnį plaučių randėjimą ir standėjimą.

Su sistetine skleroze susijusi intersticinė plaučių liga (SS-IPL)

Sisteminė sklerozė (SS), dar vadinama skleroderma, yra reta lėtinė autoimuninė liga, kuri pažeidžia jungiamąjį audinį daugelyje organizmo dalių. SS sukelia odos ir kitų vidaus organų, pvz., plaučių, fibrozę (randėjimą ir standėjimą). Liga, kai fibrozė pažeidžia plaučius, vadinama intersticine plaučių liga (IPL), todėl ši būklė vadinama su sistetine skleroze susijusia intersticine plaučių liga (SS-IPL). Dėl fibrozės sumažėja plaučių gebėjimas pernešti deguonį į kraują, todėl tampa sunkiau kvėpuoti. Ofev padeda sumažinti tolesnį plaučių randėjimą ir standėjimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ofev

Ofev vartoti negalima

- jeigu esate nėščia,
- jeigu yra alergija nintedanibui, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Ofev:

- jeigu sergate arba sirgote kepenų liga,
- jeigu sergate arba sirgote inkstų liga arba jeigu Jūsų šlapime buvo nustatytas padidėjęs baltymo kiekis,
- jei yra ar buvo kraujavimo sutrikimų,
- jeigu vartojate kraują skystinančių vaistų (pvz., varfarino, fenprokumono ar heparino), kad trukdyti kraujui krešėti,
- jeigu vartojate pifnenidoną, nes gali padidėti viduriavimo, pykinimo, vėmimo ir kepenų ligų rizika,
- jeigu yra arba buvo širdies sutrikimų (pvz., širdies priepuolis),
- jeigu Jums neseniai buvo atlikta operacija. Nintedanibas gali veikti žaizdos gijimą. Taigi, jei Jums atliekama operacija, gydymas Ofev paprastai bus sustabdytas. Jūsų gydytojas nuspręs, kada Jūsų gydymą šiuo vaistu atnaujinti,
- jeigu jūsų kraujospūdis padidėjęs,
- jeigu Jūsų plaučių kraujagyslėse yra nenormaliai didelis kraujospūdis (plaučių hipertenzija),
- jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas.

Remdamasis šia informacija, gydytojas gali atlikti tam tikrus kraujo tyrimus, pavyzdžiui, patikrinti Jūsų kepenų funkciją. Šių tyrimų rezultatus gydytojas aptars su Jumis ir nuspręs, ar Jūs galėsite vartoti Ofev.

Vartodami šį vaistą, nedelsdami praneškite savo gydytojui:

- jei pradėjote viduriuoti. Viduriavimą svarbu pradėti gydyti anksti (žr. 4 skyrių);
- jei vemiate ar Jus pykina;
- jei atsirado nepaaiškinamų simptomų, pvz., pagelto oda arba akių baltymai (gelta), pastebėjote, kad šlapimas patamsėjo arba tapo rudas (tarsi arbata), skauda viršutinę dešinę pilvo sritį (pilvą), lengviau nei įprastai imate kraujuoti ar atsiranda mėlynių arba jaučiate nuovargį. Tai gali būti sunkių kepenų veiklos sutrikimų simptomai;
- jei smarkiai skauda pilvą, karščiuojate, krečia šaltis, pykina, vemiate, atsiranda pilvo standumas ar pučia pilvą, nes tai gali būti žarnos prakiurimo (virškinimo trakto perforacijos) simptomai. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu anksčiau sirgote pepsine opa arba divertikuline liga arba kartu vartojate nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) (skiriamų skausmui malšinti ir tinimui gydyti) arba steroidų (skiriamų nuo uždegimo ir alergijų), nes šie veiksniai gali padidinti tokią riziką;
- jeigu vargina stiprus arba spazminis pilvo skausmas ir kartu išmatose pastebėjote raudono kraujo arba viduriuojate, nes šie simptomai gali rodyti žarnų uždegimą, kilusį dėl nepakankamo aprūpinimo krauju;
- jei skauda, patino, paraudo ir šyla galūnė, nes tai gali būti vienos Jūsų venos (kraujagyslės rūšis) užkimšimo kraujo krešuliu simptomai;
- jei spaudžia arba skauda krūtinę, paprastai kairę pusę, skauda kaklą, žandikaulį, petį ar ranką, dažnai plaka širdis, dusina, pykina, vemiate, nes tai gali būti širdies priepuolio simptomai;
- jeigu patiriate bet kokį didesnį kraujavimą;
- jeigu atsiranda mėlynių, imate kraujuoti, karščiuojate, jaučiate nuovargį ir sumišimą. Tai gali būti kraujagyslių pažeidimo, vadinamo trombozine mikroangiopatija (TMA), požymis.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Ofev vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Ofev

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant augalinius ir nereceptinius vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ofev gali sąveikauti su tam tikrais kitais vaistais. Toliau išvardyti vaistai yra pavyzdžiai vaistų, kurie gali padidinti nintedanibo kiekį Jūsų kraujyje ir todėl gali padidėti šalutinio poveikio rizika (žr.

4 skyrių):

- ketokonazolas (vaistas, vartojamas grybelinėms infekcinėms ligoms gydyti),
- eritromicinas (vaistas, vartojamas bakterinėms infekcinėms ligoms gydyti),
- ciklosporinas (vaistas, veikiantis imuninę sistemą).

Šie vaistai yra pavyzdžiai vaistų, kurie gali sumažinti nintedanibo kiekį Jūsų kraujyje ir todėl gali sumažėti Ofev veiksmingumas:

- rifampicinas (antibiotikas, vartojamas tuberkuliozei gydyti),
- karbamazepinas, fenitoinas (vaistai, vartojami traukuliams gydyti),
- jonažolių preparatai (augaliniai vaistai, vartojami depresijai gydyti).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Nėštumo metu šio vaisto vartoti negalima, nes jis gali pakenkti Jūsų negimusiam vaikui ir sukelti apsigimimus.

Prieš pradėdant gydymą Ofev, Jums būtina atlikti nėštumo testą siekiant įsitikinti, kad nesate nėščia. Pasitarkite su gydytoju.

Kontracepcija

- Galinėcis pastoti moterys tuo metu, kai pradeda vartoti Ofev, vartoja Ofev, ir dar mažiausiai 3 mėnesius po gydymo turi taikyti labai veiksmingą nėštumo kontrolės metodą, kad apsisaugotų nuo nėštumo.
- Turite aptarti su savo gydytoju Jums tinkamiausius kontracepcijos metodus.
- Vėmimas ir (arba) viduriavimas arba kitos virškinimo trakto būklės gali paveikti geriamųjų hormoninių kontraceptikų, tokių kaip kontraceptinės tabletės, absorbciją ir gali sumažinti jų veiksmingumą. Todėl, jei patiriate minėtų būklių, pasikalbėkite su savo gydytoju dėl alternatyvaus tinkamesnio kontracepcijos metodo apsvaistymo.
- Nedelsdama pasakykite gydytojui ar vaistininkui, jeigu gydymo Ofev metu pastojate arba manote, kad galbūt esate nėščia.

Žindymo laikotarpis

Gydymo Ofev metu nežindykite, nes tai gali pakenkti žindomam kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ofev gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Jei Jus pykina, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Ofev sudėtyje yra sojų lecitino

Jei esate alergiški sojai arba žemės riešutams, Jums šio vaisto vartoti negalima (žr. 2 skyrių).

3. Kaip vartoti Ofev

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena 100 mg kapsulė du kartus per parą (iš viso 200 mg per parą). Gerkite kapsules du kartus per parą, darydami maždaug 12 valandų pertrauką tarp jų vartojimo, tokiu pačiu

laiku kiekvieną dieną, pavyzdžiui, gerkite vieną kapsulę ryte ir vieną kapsulę vakare. Tai užtikrins, kad nintedanibo kiekis kraujyje bus pastovus. Nurykite visą kapsulę užsigerdami vandeniu, kapsulės nekramtykite. Rekomenduojama kapsules gerti su maistu, t. y. valgant arba prieš pat valgį ar tučtuojau po jo. Kapsulės neatidarykite ir netraiškykite (žr. 5 skyrių).

Nevartokite didesnės už rekomenduojamą Ofev dozę – dvi 100 mg kapsulės per parą.

Jeigu rekomenduojamos dviejų Ofev 100 mg kapsulių per parą dozės netoleruojate (žr. galimą šalutinį poveikį 4 skyriuje), Jūsų gydytojas gali patarti nustoti vartojus šį vaistą. Patys nemažinkite dozės ir nenustokite vartoję pirmiau nepasitarę su gydytoju.

Ką daryti pavartojus per didelę Ofev dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Ofev

Negerkite dviejų kapsulių iš karto, jei užmiršote išgerti ankstesnę dozę. Kitą 100 mg Ofev dozę gerkite kaip numatyta įprastu laiku, kaip Jums rekomendavo gydytojas ar vaistininkas.

Nustojus vartoti Ofev

Nepasitarę su savo gydytoju, nenustokite vartoję Ofev. Svarbu šį vaistą gerti kiekvieną dieną ir tiek laiko, kiek Jums skyrė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Turite kreipti specialų dėmesį, jeigu gydymo Ofev metu Jums pasireiškia toliau išvardytas šalutinis poveikis:

Viduriavimas (*labai dažnas, gali pasireikšti dažniau kaip 1 žmogui iš 10*).

Dėl viduriavimo gali atsirasti dehidratacija: organizmas gali netekti skysčių ir svarbių druskų (elektrolitų, pvz., natrio ar kalio). Pasireiškus pirmiesiems viduriavimo požymiams, gerkite daug skysčių ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Kuo greičiau pradėkite tinkamą viduriavimo gydymą, pvz., loperamidu.

Gydant šiuo vaistu, buvo pastebėtas toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui.

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF)

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 žmogui iš 10)

- Pykinimas.
- Apatinės kūno dalies (pilvo) skausmas.
- Nenormalūs kepenų tyrimo rodikliai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10)

- Vėmimas.
- Apetito netekimas.
- Kūno svorio sumažėjimas.
- Kraujavimas.
- Išbėrimas.
- Galvos skausmas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100)

- Pankreatitas.
- Storosios žarnos uždegimas.
- Sunkūs kepenų sutrikimai.
- Mažas trombocitų skaičius (trombocitopenija).
- Didelis kraujospūdis (hipertenzija).
- Gelta – odos ir akių baltymų pageltimas dėl didelės bilirubino koncentracijos.
- Niežėjimas.
- Širdies smūgis.
- Nuplikimas (alopecija).
- Padidėjęs baltymo kiekis Jūsų šlapime (proteinurija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Inkstų nepakankamumas.
- Kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).

Kitos lėtinės fibrozinės progresuojančio fenotipo intersticinės plaučių ligos (IPL)

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 žmogui iš 10)

- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Apetito netekimas.
- Apatinės kūno dalies (pilvo) skausmas.
- Nenormalūs kepenų tyrimo rodikliai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10)

- Kūno svorio sumažėjimas.
- Didelis kraujospūdis (hipertenzija).
- Kraujavimas.
- Sunkūs kepenų sutrikimai.
- Išbėrimas.
- Galvos skausmas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100)

- Pankreatitas.
- Storosios žarnos uždegimas.
- Mažas trombocitų skaičius (trombocitopenija).
- Gelta – odos ir akių baltymų pageltimas dėl didelės bilirubino koncentracijos.
- Niežėjimas.
- Širdies smūgis.
- Nuplikimas (alopecija).
- Padidėjęs baltymo kiekis Jūsų šlapime (proteinurija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Inkstų nepakankamumas.
- Kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).

Su sisteminė skleroze susijusi intersticinė plaučių liga (SS-IPL)

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 žmogui iš 10)

- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Apatinės kūno dalies (pilvo) skausmas.
- Nenormalūs kepenų tyrimo rodikliai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10)

- Kraujavimas.
- Didelis kraujospūdis (hipertenzija).
- Apetito netekimas.
- Kūno svorio sumažėjimas.
- Galvos skausmas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100)

- Storosios žarnos uždegimas.
- Sunkūs kepenų sutrikimai.
- Inkstų nepakankamumas.
- Mažas trombocitų skaičius (trombocitopenija).
- Išbėrimas.
- Niežėjimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Širdies smūgis.
- Pankreatitas.
- Gelta – odos ir akių baltymų pageltimas dėl didelės bilirubino koncentracijos.
- Kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).
- Nuplikimas (alopecija).
- Padidėjęs baltymo kiekis Jūsų šlapime (proteinurija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ofev

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus, kad lizdinė plokštelė, kurioje yra kapsulių, atidaryta ar kapsulė sulaužyta, šio vaisto vartoti negalima.

Jeigu prisilietėte prie kapsulės turinio, reikia nedelsiant gausiu vandens kiekiu nusiplauti rankas (žr. 3 skyrių).

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ofev sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nintedanibas. Kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg nintedanibo (esilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:

Kapsulės turinys: vidutinės grandinės trigliceridai, kietieji riebalai, sojų lecitinas (E322) (žr. 2 skyrių).

Kapsulės korpusas: želatina, glicerolis (85%), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172).

Spaustuviniai dažai: šelako glazūra, juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520).

Ofev išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ofev 100 mg kapsulės yra persiko spalvos, matinės, pailgos minkštosios želatinos kapsulės, kurių vienoje pusėje išspaus tas juodos spalvos „Boehringer Ingelheim“ kompanijos simbolis ir skaičius „100“.

Ofev 100 mg minkštosios kapsulės tiekiamos dviejų dydžių pakuotėmis:

- 30 x 1 minkštųjų kapsulių aliuminio / aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse,
- 60 x 1 minkštųjų kapsulių aliuminio / aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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
Magyarország
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

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Ofev 150 mg minkštosios kapsulės nintedanibas (*nintedanibum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ofev ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ofev
3. Kaip vartoti Ofev
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ofev
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ofev ir kam jis vartojamas

Ofev veiklioji medžiaga yra nintedanibas – vaistas, priklausantis vadinamųjų tirozino kinazės inhibitorių klasei. Vaistas vartojamas idiopatinei plaučių fibrozei (IPF), kitoms lėtinėms fibrozinėms progresuojančio fenotipo intersticinėms plaučių ligoms (IPL) ir su sistetine skleroze susijusiai intersticinei plaučių ligai (SS-IPL) gydyti suaugusiesiems.

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF)

IPF yra sutrikimas, kurio metu plaučių audinys sustorėja, sustandėja ir laikui bėgant surandėja. Dėl randėjimo sumažėja plaučių gebėjimas pernešti deguonį iš plaučių į kraują, todėl tampa sunku giliai kvėpuoti. Ofev padeda sumažinti tolesnį plaučių randėjimą ir standėjimą.

Kitos lėtinės fibrozinės progresuojančio fenotipo intersticinės plaučių ligos (IPL)

Be IPF, yra kitų sutrikimų, dėl kurių Jūsų plaučių audinys sustorėja, sustandėja ir laikui bėgant surandėja (tai vadinama plaučių fibroze) ir kurių eiga vis blogėja (tai vadinama progresuojančiu fenotipu). Tokių sutrikimų pavyzdžiai gali būti pneumonitas dėl padidėjusio jautrumo, autoimuninės IPL (pvz., su reumatoidiniu artritu susijusi IPL), nespecifinė idiopatinė intersticinė pneumonija, kitaip neklasifikuojama idiopatinė intersticinė pneumonija ir kitos IPL. Ofev padeda sumažinti tolesnį plaučių randėjimą ir standėjimą.

Su sistetine skleroze susijusi intersticinė plaučių liga (SS-IPL)

Sisteminė sklerozė (SS), dar vadinama skleroderma, yra reta lėtinė autoimuninė liga, kuri pažeidžia jungiamąjį audinį daugelyje organizmo dalių. SS sukelia odos ir kitų vidaus organų, pvz., plaučių, fibrozę (randėjimą ir standėjimą). Liga, kai fibrozė pažeidžia plaučius, vadinama intersticine plaučių liga (IPL), todėl ši būklė vadinama su sistetine skleroze susijusia intersticine plaučių liga (SS-IPL). Dėl fibrozės sumažėja plaučių gebėjimas pernešti deguonį į kraują, todėl tampa sunkiau kvėpuoti. Ofev padeda sumažinti tolesnį plaučių randėjimą ir standėjimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ofev

Ofev vartoti negalima

- jeigu esate nėščia,
- jeigu yra alergija nintedanibui, žemės riešutams, sojai arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Ofev:

- jeigu sergate arba sirgote kepenų liga,
- jeigu sergate arba sirgote inkstų liga arba jeigu Jūsų šlapime buvo nustatytas padidėjęs baltymo kiekis,
- jei yra ar buvo kraujavimo sutrikimų,
- jeigu vartojate kraują skystinančių vaistų (pvz., varfarino, fenprokumono ar heparino), kad trukdyti kraujui krešėti,
- jeigu vartojate pifnenidoną, nes gali padidėti viduriavimo, pykinimo, vėmimo ir kepenų ligų rizika,
- jeigu yra arba buvo širdies sutrikimų (pvz., širdies priepuolis),
- jeigu Jums neseniai buvo atlikta operacija. Nintedanibas gali veikti žaizdos gijimą. Taigi, jei Jums atliekama operacija, gydymas Ofev paprastai bus sustabdytas. Jūsų gydytojas nuspręs, kada Jūsų gydymą šiuo vaistu atnaujinti,
- jeigu jūsų kraujospūdis padidėjęs,
- jeigu Jūsų plaučių kraujagyslėse yra nenormaliai didelis kraujospūdis (plaučių hipertenzija),
- jeigu Jums šiuo metu arba praeityje buvo diagnozuota aneurizma (kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas) arba kraujagyslės sienelės įplyšimas.

Remdamasis šia informacija, gydytojas gali atlikti tam tikrus kraujo tyrimus, pavyzdžiui, patikrinti Jūsų kepenų funkciją. Šių tyrimų rezultatus gydytojas aptars su Jumis ir nuspręs, ar Jūs galėsite vartoti Ofev.

Vartodami šį vaistą, nedelsdami praneškite savo gydytojui:

- jei pradėjote viduriuoti. Viduriavimą svarbu pradėti gydyti anksti (žr. 4 skyrių);
- jei vemiate ar Jus pykina;
- jei atsirado nepaaiškinamų simptomų, pvz., pagelto oda arba akių baltymai (gelta), pastebėjote, kad šlapimas patamsėjo arba tapo rudas (tarsi arbata), skauda viršutinę dešinę pilvo sritį (pilvą), lengviau nei įprastai imate kraujuoti ar atsiranda mėlynių arba jaučiate nuovargį. Tai gali būti sunkių kepenų veiklos sutrikimų simptomai;
- jei smarkiai skauda pilvą, karščiuojate, krečia šaltis, pykina, vemiate, atsiranda pilvo standumas ar pučia pilvą, nes tai gali būti žarnos prakiurimo (virškinimo trakto perforacijos) simptomai. Taip pat pasakykite gydytojui, jeigu anksčiau sirgote pepsine opa arba divertikuline liga arba kartu vartojate nesteroidinių vaistų nuo uždegimo (NVNU) (skiriamų skausmui malšinti ir tinimui gydyti) arba steroidų (skiriamų nuo uždegimo ir alergijų), nes šie veiksniai gali padidinti tokią riziką;
- jeigu vargina stiprus arba spazminis pilvo skausmas ir kartu išmatose pastebėjote raudono kraujo arba viduriuojate, nes šie simptomai gali rodyti žarnų uždegimą, kilusį dėl nepakankamo aprūpinimo krauju;
- jei skauda, patino, paraudo ir šyla galūnė, nes tai gali būti vienos Jūsų venos (kraujagyslės rūšis) užkimšimo kraujo krešuliu simptomai;
- jei spaudžia arba skauda krūtinę, paprastai kairę pusę, skauda kaklą, žandikaulį, petį ar ranką, dažnai plaka širdis, dusina, pykina, vemiate, nes tai gali būti širdies priepuolio simptomai;
- jeigu patiriate bet kokį didesnį kraujavimą;
- jeigu atsiranda mėlynių, imate kraujuoti, karščiuojate, jaučiate nuovargį ir sumišimą. Tai gali būti kraujagyslių pažeidimo, vadinamo trombozine mikroangiopatija (TMA), požymis.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Ofev vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Ofev

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant augalinius ir nereceptinius vaistus, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ofev gali sąveikauti su tam tikrais kitais vaistais. Toliau išvardyti vaistai yra pavyzdžiai vaistų, kurie gali padidinti nintedanibo kiekį Jūsų kraujyje ir todėl gali padidėti šalutinio poveikio rizika (žr.

4 skyrių):

- ketokonazolas (vaistas, vartojamas grybelinėms infekcinėms ligoms gydyti),
- eritromicinas (vaistas, vartojamas bakterinėms infekcinėms ligoms gydyti),
- ciklosporinas (vaistas, veikiantis imuninę sistemą).

Šie vaistai yra pavyzdžiai vaistų, kurie gali sumažinti nintedanibo kiekį Jūsų kraujyje ir todėl gali sumažėti Ofev veiksmingumas:

- rifampicinas (antibiotikas, vartojamas tuberkuliozei gydyti),
- karbamazepinas, fenitoinas (vaistai, vartojami traukuliams gydyti),
- jonažolių preparatai (augaliniai vaistai, vartojami depresijai gydyti).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Nėštumas

Nėštumo metu šio vaisto vartoti negalima, nes jis gali pakenkti Jūsų negimusiam vaikui ir sukelti apsigimimus.

Prieš pradėdant gydymą Ofev, Jums būtina atlikti nėštumo testą siekiant įsitikinti, kad nesate nėščia. Pasitarkite su gydytoju.

Kontracepcija

- Galinčios pastoti moterys tuo metu, kai pradeda vartoti Ofev, vartoja Ofev, ir dar mažiausiai 3 mėnesius po gydymo turi taikyti labai veiksmingą nėštumo kontrolės metodą, kad apsisaugotų nuo nėštumo.
- Turite aptarti su savo gydytoju Jums tinkamiausius kontracepcijos metodus.
- Vėmimas ir (arba) viduriavimas arba kitos virškinimo trakto būklės gali paveikti geriamųjų hormoninių kontraceptikų, tokių kaip kontraceptinės tabletės, absorbciją ir gali sumažinti jų veiksmingumą. Todėl, jei patiriate minėtų būklių, pasikalbėkite su savo gydytoju dėl alternatyvaus tinkamesnio kontracepcijos metodo apsvaistymo.
- Nedelsdama pasakykite gydytojui ar vaistininkui, jeigu gydymo Ofev metu pastojate arba manote, kad galbūt esate nėščia.

Žindymo laikotarpis

Gydymo Ofev metu nežindykite, nes tai gali pakenkti žindomam kūdikiui.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Ofev gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Jei Jus pykina, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Ofev sudėtyje yra sojų lecitino

Jei esate alergiški sojai arba žemės riešutams, Jums šio vaisto vartoti negalima (žr. 2 skyrių).

3. Kaip vartoti Ofev

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas ar vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra viena 150 mg kapsulė du kartus per parą (iš viso 300 mg per parą). Gerkite kapsules du kartus per parą, darydami maždaug 12 valandų pertrauką tarp jų vartojimo, tokiu pačiu

laiku kiekvieną dieną, pavyzdžiui, gerkite vieną kapsulę ryte ir vieną kapsulę vakare. Tai užtikrins, kad nintedanibo kiekis kraujyje bus pastovus. Nurykite visą kapsulę užsigerdami vandeniu, kapsulės nekramtykite. Rekomenduojama kapsules gerti su maistu, t. y. valgant arba prieš pat valgį ar tučiuojau po jo. Kapsulės neatidarykite ir netraiškykite (žr. 5 skyrių).

Nevartokite didesnės už rekomenduojamą Ofev dozę – dvi 150 mg kapsulės per parą.

Jeigu rekomenduojamos dviejų Ofev 150 mg kapsulių per parą dozės netoleruojate (žr. galimą šalutinį poveikį 4 skyriuje), Jūsų gydytojas gali sumažinti Ofev paros dozę. Patys nemažinkite dozės ir nenustokite vartoję pirmiau nepasitarę su gydytoju.

Jūsų gydytojas gali sumažinti Jums rekomenduotą dozę iki 100 mg du kartus per parą (viso 200 mg per parą). Tokiu atveju gydytojas Jums gydyti išrašys Ofev 100 mg minkštųjų kapsulių. Nevartokite didesnės už rekomenduojamą Ofev dozę – dvi 100 mg kapsulės per parą, jei Jūsų paros dozė buvo sumažinta iki 200 mg per parą.

Ką daryti pavartojus per didelę Ofev dozę?

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Pamiršus pavartoti Ofev

Negerkite dviejų kapsulių iš karto, jei užmiršote išgerti ankstesnę dozę. Kitą 150 mg Ofev dozę gerkite kaip numatyta įprastu laiku, kaip Jums rekomendavo gydytojas ar vaistininkas.

Nustojus vartoti Ofev

Nepasitarę su savo gydytoju, nenustokite vartoję Ofev. Svarbu šį vaistą gerti kiekvieną dieną ir tiek laiko, kiek Jums skyrė gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Turite kreipti specialų dėmesį, jeigu gydymo Ofev metu Jums pasireiškia toliau išvardytas šalutinis poveikis:

Viduriavimas (*labai dažnas, gali pasireikšti dažniau kaip 1 žmogui iš 10*).

Dėl viduriavimo gali atsirasti dehidratacija: organizmas gali netekti skysčių ir svarbių druskų (elektrolitų, pvz., natrio ar kalio). Pasireiškus pirmiesiems viduriavimo požymiams, gerkite daug skysčių ir nedelsdami kreipkitės į gydytoją. Kuo greičiau pradėkite tinkamą viduriavimo gydymą, pvz., loperamidu.

Gydant šiuo vaistu, buvo pastebėtas toliau išvardytas šalutinis poveikis.

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui.

Idiopatinė plaučių fibrozė (IPF)

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 žmogui iš 10)

- Pykinimas.
- Apatinės kūno dalies (pilvo) skausmas.
- Nenormalūs kepenų tyrimo rodikliai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10)

- Vėmimas.
- Apetito netekimas.
- Kūno svorio sumažėjimas.

- Kraujavimas.
- Išbėrimas.
- Galvos skausmas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100)

- Pankreatitas.
- Storosios žarnos uždegimas.
- Sunkūs kepenų sutrikimai.
- Mažas trombocitų skaičius (trombocitopenija).
- Didelis kraujospūdis (hipertenzija).
- Gelta – odos ir akių baltymų pageltimas dėl didelės bilirubino koncentracijos.
- Niežėjimas.
- Širdies smūgis.
- Nuplikimas (alopecija).
- Padidėjęs baltymo kiekis Jūsų šlapime (proteinurija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Inkstų nepakankamumas.
- Kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).

Kitos lėtinės fibrozinės progresuojančio fenotipo intersticinės plaučių ligos (IPL)

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 žmogui iš 10)

- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Apetito netekimas.
- Apatinės kūno dalies (pilvo) skausmas.
- Nenormalūs kepenų tyrimo rodikliai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10)

- Kūno svorio sumažėjimas.
- Didelis kraujospūdis (hipertenzija).
- Kraujavimas.
- Sunkūs kepenų sutrikimai.
- Išbėrimas.
- Galvos skausmas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100)

- Pankreatitas.
- Storosios žarnos uždegimas.
- Mažas trombocitų skaičius (trombocitopenija).
- Gelta – odos ir akių baltymų pageltimas dėl didelės bilirubino koncentracijos.
- Niežėjimas.
- Širdies smūgis.
- Nuplikimas (alopecija).
- Padidėjęs baltymo kiekis Jūsų šlapime (proteinurija).

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Inkstų nepakankamumas.
- Kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).

Su sisteminė skleroze susijusi intersticinė plaučių liga (SS-IPL)

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti dažniau kaip 1 žmogui iš 10)

- Pykinimas.
- Vėmimas.
- Apatinės kūno dalies (pilvo) skausmas.
- Nenormalūs kepenų tyrimo rodikliai.

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 10)

- Kraujavimas.
- Didelis kraujospūdis (hipertenzija).
- Apetito netekimas.
- Kūno svorio sumažėjimas.
- Galvos skausmas.

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti rečiau kaip 1 žmogui iš 100)

- Storosios žarnos uždegimas.
- Sunkūs kepenų sutrikimai.
- Inkstų nepakankamumas.
- Mažas trombocitų skaičius (trombocitopenija).
- Išbėrimas.
- Niežėjimas.

Dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Širdies smūgis.
- Pankreatitas.
- Gelta – odos ir akių baltymų pageltimas dėl didelės bilirubino koncentracijos.
- Kraujagyslės sienelės išsipūtimas ir susilpnėjimas arba kraujagyslės sienelės įplyšimas (aneurizmos ir arterijų disekacijos).
- Nuplikimas (alopecija).
- Padidėjęs baltymo kiekis Jūsų šlapime (proteinurija).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ofev

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant lizdinės plokštelės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25°C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Pastebėjus, kad lizdinė plokštelė, kurioje yra kapsulių, atidaryta ar kapsulė sulaužyta, šio vaisto vartoti negalima.

Jeigu prisilietėte prie kapsulės turinio, reikia nedelsiant gausiu vandeniu nusiplauti rankas (žr. 3 skyrių).

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ofev sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra nintedanibas. Kiekvienoje kapsulėje yra 150 mg nintedanibo (esilato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra:
Kapsulės turinys: vidutinės grandinės trigliceridai, kietieji riebalai, sojų lecitinas (E322) (žr. 2 skyrių).
Kapsulės korpusas: želatina, glicerolis (85%), titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172).
Spaustuviniai dažai: šelako glazūra, juodasis geležies oksidas (E172), propilenglikolis (E1520).

Ofev išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ofev 150 mg kapsulės yra rudos spalvos, matinės, pailgos minkštosios želatinos kapsulės, kurių vienoje pusėje išpaustas juodos spalvos „Boehringer Ingelheim“ kompanijos simbolis ir skaičius „150“.

Ofev 150 mg minkštosios kapsulės tiekiamos dviejų dydžių pakuotėmis:

- 30 x 1 minkštųjų kapsulių aliuminio / aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse,
- 60 x 1 minkštųjų kapsulių aliuminio / aliuminio perforuotose dalomosiose lizdinėse plokštelėse.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotoją atstovą:

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
Magyarország
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

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas MMMM m. {mėnesio} mėn.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.