

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ofev 100 mg minkštosios kapsulės

Ofev 150 mg minkštosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

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

Pagalbinė (-s) medžiaga (-os), kurios (-ių) poveikis žinomas

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 1,2 mg sojų lecitino.

Kiekvienoje 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 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 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.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Olev turi pradėti gydytojai, turintys IPF diagnozavimo ir gydymo 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 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

Per inkstus išsiskiria mažiau nei 1% vienkartinės nintedanibo dozės (žr. 5.2 skyrių). 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

Nintedanibas daugiausia eliminuojamas su tulžimi / išmatomis (> 90%). Ekspozicija padidėja pacientams, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimas (Child Pugh A, Child Pugh B; žr. 5.2 skyrių). 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, užsigieriant vandeniu. Kapsulių negalima kramtyti ar traiškyti.

4.3 Kontraindikacijos

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

INPULSIS tyrimų (žr. 5.1 skyrių) metu viduriavimas buvo dažniausia virškinimo trakto nepageidaujama reakcija, kuri pasireiškė 62,4% Ofev gydytų pacientų ir 18,4% placebo vartojusių pacientų (žr. 4.8 skyrių). Daugumai pacientų ši nepageidaujama reakcija buvo lengva arba vidutinio sunkumo ir pasireiškė pirmaisiais 3 gydymo mėnesiais. Klinikinių tyrimų metu dėl viduriavimo 10,7% pacientų reikėjo sumažinti dozę, 4,4% – nutraukti nintedanibo vartojimą.

Vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie sunkius viduriavimo atvejus, sukėlusius dehidraciją ir elektrolitų pusiausvyros sutrikimus. Pacientus reikia gydyti nuo pirmųjų jo požymių atsiradimo pakankama hidracija ir vaistiniais preparatais nuo viduriavimo, pvz., loperamidu, gali prireikti 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. Dėl pykinimo nintedanibo vartojimą teko nutraukti 2% pacientų, dėl vėmimo – 0,8% 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 stiprus 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, ŠF, gama glutamiltransferazės [GGT]) 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. Atliekant INPULSIS tyrimus su Ofev, Ofev gydytos grupės pacientams kraujavimo NR pasireiškė šiek tiek dažniau (10,3%) negu placebo gydytos grupės pacientams (7,8%). Dažniausiai pasireiškė nestiprus kraujavimas iš nosies. Stiprus kraujavimas buvo retas ir jo dažnis buvo panašus abiejose gydymo grupėse (placebu gydytoje grupėje: 1,4%; Ofev gydytoje grupėje: 1,3%).

Pacientai, kuriems yra žinoma kraujavimo rizika, įskaitant pacientus, kuriems yra paveldėtas polinkis kraujuoti, arba pacientai, kuriems taikomas antikoaguliacinis gydymas visa doze, nebuvo įtraukti į INPULSIS 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. Kraujavimo atvejai, nustatyti vaistiniam preparatui patekus į rinką, be kitų organų sistemų, pasireiškė virškinimo, kvėpavimo ir centrinėje nervų sistemoje, dažniausiai registruotas kraujavimas iš virškinimo trakto.

Arterijų tromboemboliniai reiškiniai

Pacientai, kuriuos neseniai buvo ištikęs miokardo infarktas ar smegenų insultas, į INPULSIS tyrimus buvo neįtraukti. Arterijų tromboemboliniai reiškiniai buvo nedažni: 0,7% placebo vartojusios grupės pacientams ir 2,5% nintedanibu gydytos grupės pacientams. Nors išeminę širdies ligą atspindintys nepageidaujami reiškiniai nintedanibu ar placebo gydytose grupėse buvo subalansuoti, nintedanibu gydytoje grupėje pacientų, patyrusių miokardo infarktą, dalis buvo didesnė (1,6%), palyginti su placebo vartojusios grupės pacientais (0,5%). 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.

Venų tromboembolija

INPULSIS tyrimų metu venų tromboembolijos rizikos padidėjimo nintedanibu gydytiems pacientams nepastebėta. Dėl nintedanibo veikimo mechanizmo pacientams tromboembolinių reiškinių rizika galėtų būti padidėjusi.

Virškinimo trakto perforacijos

INPULSIS tyrimų metu abiejose gydymo grupėse pacientams nustatytas labai mažas perforacijos dažnis: 0% placebo ir 0,3% Ofev grupėje (tai buvo du pacientai). Dėl nintedanibo veikimo mechanizmo pacientams virškinimo trakto perforacijos rizika galėtų būti padidėjusi. Vaistiniam preparatui patekus į rinką, gauta pranešimų apie virškinimo trakto perforacijos 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, gydymą Ofev reikia nutraukti visam laikui.

Hipertenzija

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

Žaizdos gijimo komplikacija

INPULSIS 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 ištirti. 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 pifrenidonu

Specialiu farmakokinetikos tyrimu tirtas nintedanibo vartojimas kartu su pifrenidonu pacientams, sergantiems IPF. Remiantis gautais rezultatais, reikšmingos nintedanibo ir pifrenidono farmakokinetinės sąveikos įrodymų, šiuos vaistus vartojant kartu, nėra (žr. 5.2 skyrių). Papildomi duomenys, gauti IV fazės tyrimu INJOURNEY, kuriame 12 savaičių vartotas Ofev 150 mg du kartus per parą kartu su papildomu gydymu pifrenidonu, aprašyti 5.1 skyriuje. Dėl riboto pacientų skaičiaus, šiuo tyrimu aptikti tik dažniausi nepageidaujami reiškiniai ir nustatytas nepageidaujamo poveikio virškinimo traktui padidėjimas ir padidėjusio nepageidaujamo poveikio kepenims tendencija. Kadangi abiejų vaistinių preparatų saugumo duomenys panašūs, galima tikėtis adityvaus nepageidaujamo poveikio, įskaitant nepageidaujamą poveikį virškinimo traktui ir kepenims. Naudos ir rizikos santykis, vartojant kartu su pifrenidonu, 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 vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

P-glikoproteinas (P-gp)

Nintedanibas yra P-gp substratas (žr. 5.2 skyrių). Vaistinių preparatų tarpusavio sąveikai skirto 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 nepageidaujamo poveikio 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. Ikiklinikinių 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 vaistiniaisiais preparatais

Nintedanibo sąveikos su hormoniniais kontraceptikais galimybė nebuvo tirta.

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. Joms reikia patarti naudoti tinkamas kontracepcijos priemones gydymo metu ir mažiausiai 3 mėnesius po paskutinės Ofev dozės pavartojimo. Kadangi nintedanibo poveikis hormoninių kontraceptikų metabolizmui ir veiksmingumui netirtas, nėštumui išvengti reikia naudoti barjerinius metodus kaip antrą kontracepcijos būdą.

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.

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

Jei pacientė pastoja vartodama Ofev, ją reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui. Reikia apsvarstyti gydymo Ofev nutraukimą.

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. Gydymo 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

Nintedanibo poveikis buvo tirtas klinikiniuose tyrimuose, kuriuose dalyvavo 1529 pacientai, sergantys IPF. Toliau pateikti saugumo duomenys yra paremti dviem III fazės atsitiktinių imčių, dvigubai koduotais, placebo kontroliuojamais tyrimais, kuriuose dalyvavo 1061 pacientas ir kurių metu buvo lygintas 52 savaičių gydymas du kartus per parą vartojama 150 mg nintedanbo doze su gydymu placebo (INPULSIS-1 ir INPULSIS-2), ir duomenimis, gautais vaistinį preparatą pateikus į rinką.

Dažniausiai pasireiškusios su nintedanibo vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo viduriavimas, pykinimas ir vėmimas, pilvo skausmas, sumažėjęs apetitas ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas.

Apie atrinktų nepageidaujamų reakcijų valdymą žr. ir 4.4 skyrių.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Žemiau esančioje lentelėje yra pateikta nepageidaujamų reakcijų, suklasifikuotų pagal MedDRA organų sistemų klases (OSK) ir dažnį, santrauka.

1-ojoje lentelėje yra apibendrinti dažniai tų nepageidaujamų reakcijų (NR) į vaistinį preparatą, kurios buvo nustatytos nintedanibu gydytoje grupėje (638 pacientai), sudarytoje iš dviejų placebo kontroliuojamų III fazės 52 savaičių trukmės tyrimų arba iš duomenų, gautų po vaisto pateikimo į rinką.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis apibūdinamas taip:

labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$) ir dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis).

Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. NR santrauka pagal dažnį

Dažnis Organų sistemų klasė	Labai dažni ($\geq 1/10$)	Dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$)	Nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$)	Dažnis nežinomas
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai			Trombocitopenija	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Kūno svorio sumažėjimas Sumažėjęs apetitas	Dehidracija	
Širdies sutrikimai			Miokardo infarktas	
Kraujagyslių sutrikimai		Kraujavimas (žr. 4.4 skyrių)	Hipertenzija	
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pykinimas Pilvo skausmas	Vėmimas	Pankreatitas	
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas	Alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumo padidėjimas Aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimas Gamagliutamilttransferazės (GGT) aktyvumo padidėjimas	Vaisto sukeltas kepenų pažeidimas Hiperbilirubinemija Šarminės fosfatazės (ŠF) aktyvumo padidėjimas kraujyje	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Išbėrimas	Niežėjimas	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai				Inkstų nepakankamumas (žr. 4.4 skyrių)

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Viduriavimas

Viduriavimas buvo nustatytas 62,4% nintedanibu gydytų pacientų. 3,3% nintedanibu gydytų pacientų jis buvo stiprus. Daugiau kaip dviem trečdaliams pacientų, kuriems pasireiškė viduriavimas, jis prasidėjo jau pirmaisiais trimis gydymo mėnesiais. Dėl viduriavimo 4,4% pacientų vaistinio preparato vartojimą teko nutraukti visam laikui, kitais atvejais viduriavimas buvo gydomas viduriavimą

slopinančiais vaistiniais preparatais, dozės mažinimu ar nintedanibo vartojimo pertraukimu (žr. 4.4 skyrių).

Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

Kepenų fermentų aktyvumas padidėjo 13,6% nintedanibu gydytų pacientų (žr. 4.4 skyrių). Kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimas buvo laikinas ir nesusijęs su kliniškai pasireiškusia kepenų liga.

Papildomos informacijos apie rekomenduojamas priemones ir dozės koregavimą specialioms populiacijoms viduriavimo ir kepenų fermentų aktyvumo kraujyje padidėjimo atvejais ieškokite dar ir 4.4 ir 4.2 skyriuose atitinkamai.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas 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 – L01XE31.

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. Nintedanibas konkurenciniu būdu prisijungia prie šių receptorių adenozintrifosfato (ATF) prisijungimo vietos ir užblokuoja signalų perdavimą ląstelės viduje. Be to, nintedanibas slopina Flt-3 (Fms kaip tirozinproteinkinazė), Lck (specifinę limfocitų tirozinproteinkinazę), Lyn (tirozinproteinkinazę lyn) ir Src (protoonkogeno tirozinproteinkinazę src) kinazes.

Farmakodinaminis poveikis

Nintedanibas slopina FAFR ir TAFR signalizuojančias kaskadas, kurios labai būtinos plaučių fibroblastų / miofibroblastų, t. y. ląstelių, kurios yra idiopatinės plaučių fibrozės patologijos požymis, proliferacijai, migracijai ir diferenciacijai. Dabartiniu metu nėra visiškai išaiškinta, kaip nintedanibo sukeltas KEAFR slopinimas ir jo antiangiogeninis aktyvumas veikia IPF patologiją. Iki klinikinių plaučių fibrozės ligos modelių tyrimų metu nintedanibas sukėlė stiprų antifibrozinį ir priešuždegiminį poveikį. Nintedanibas slopina iš IPF sergančių pacientų paimtų žmogaus plaučių fibroblastų proliferaciją, migraciją ir transformaciją į miofibroblastus.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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 2-ojoje lentelėje.

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

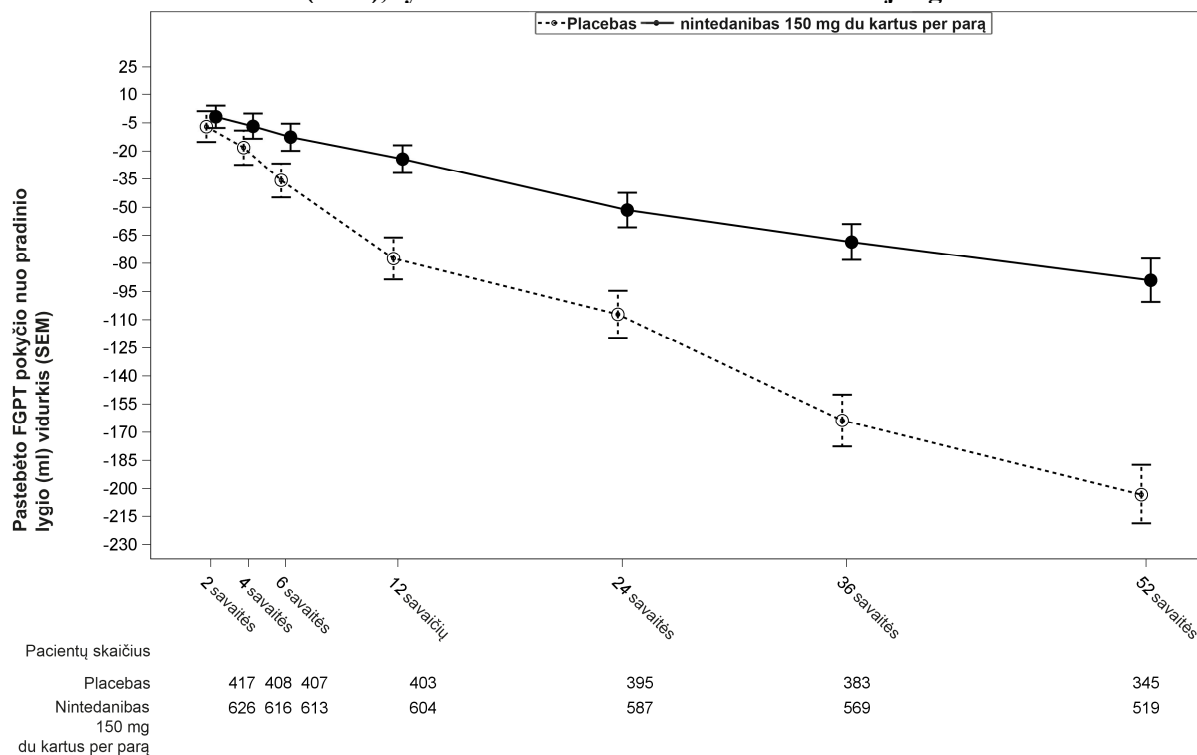
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 ir INPULSIS-2 sujungti	
	Placebas	Ofev 150 mg du kartus per parą	Placebas	Ofev 150 mg du kartus per parą	Placebas	Ofev 150 mg du kartus per parą
Analizuotų pacientų skaičius	204	309	219	329	423	638
Sumažėjimo per 52 savaites rodmuo ¹ (SP)	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-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						

Nintedanibo poveikio mažinant metinį FGPT sumažėjimo rodmenį stiprumą patvirtino visos iš anksto apibrėžtos jautrumo analizės. Pacientams, kurių duomenų trūko, pagrindinėje analizėje buvo laikoma, kad FGPT sumažėjimas po paskutinės stebėtos vertės bus toks pat, kaip ir kitų tos pačios gydymo grupės pacientų. 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.

Be to, panašus poveikis buvo pastebėtas kitoms plaučių funkcijos vertinamosioms baigtims, pvz., FGPT, palyginti su pradiniu, pokyčiui 52 savaitę ir reagavusiųjų FGPT atsaku analizė, pateikianti papildomų įrodymų apie nintedanibo ligos progresavimą lėtinantį poveikį. 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



bid = du kartus per parą

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 3-ojoje lentelėje.

3 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 numatytas 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.

4 lentelė. Pacientų, kuriems per 52 savaites pasireiškė $\geq 10\%$ numatytos prognozuoto 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

SGRQ bendras balas, nurodantis su sveikata susijusią gyvenimo kokybę (SSSGK), buvo analizuojamas 52 savaitę. INPULSIS-2 tyrimo metu pacientų, vartojusių placebo, SGRQ bendro balo padidėjimas nuo pradinio buvo didesnis, negu pacientų, vartojusių 150 mg nintedanibo dozę du kartus per parą. SSSGK pablogėjimas buvo mažesnis nintedanibu gydytoje grupėje; skirtumas tarp gydymų grupių buvo statistiškai reikšmingas (-2,69; 95% PI: -4,95, -0,43; p=0,0197).

INPULSIS-1 tyrimo metu SGRQ bendro balo padidėjimas nuo pradinio 52 savaitę nintedanibu ar placebo gydytoje grupėje buvo panašus (skirtumas tarp gydymų grupių: -0,05; 95% PI: -2,50, 2,40; p=0,9657). Bendroje INPULSIS tyrimų analizėje 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 kuklus ir rodo mažesnę blogėjimą, palyginti su placebo.

Laikotarpis iki pirmo ūmaus IPF pasunkėjimo

INPULSIS-2 tyrimo metu pirmo ūmaus IPF pasunkėjimo per 52 savaites rizika nintedanibą vartojusiems pacientams buvo žymiai sumažėjusi, palyginti su pacientais, vartojusiais placebo. INPULSIS-1 tyrimo metu skirtumo tarp gydymų grupių nebuvo. 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 5-ojoje lentelėje.

5 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 placebo ¹						
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.

Visus tyrėjo registruotus nepageidaujamus ūmaus IPF pasunkėjimo reiškinius pripažino nepriklausomas vertinimo komitetas. Buvo atlikta iš anksto numatyta laikotarpio iki pirmo „patvirtinto“ ar „įtariamo“ pripažinto ūmaus IPF pasunkėjimo jautrumo analizė, naudojant bendrus duomenis. 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). Tai rodo, kad pirmo ūmaus pripažinto IPF pasunkėjimo rizika bet kuriuo laiko momentu buvo statistiškai reikšmingai mažesnė nintedanibu gydytoje grupėje negu placebo gydytoje grupėje.

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.

6 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.

Paremiantys įrodymai iš II fazės Ofev 150 mg du kartus per parą tyrimo (1199.30) rezultatų

Papildomi veiksmingumo įrodymai pateikti iš atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto, placebo kontroliuojamo, dozės nustatymo II fazės tyrimo, įskaitant 150 mg nintedanibo dozę du kartus per parą vartojusią grupę.

Pirmaeilė vertinamoji baigtis – FGPT sumažėjimo per 52 savaites rodmuo – buvo mažesnis nintedanibu gydytoje grupėje (-0,060 l/per metus, N=84) negu placebo gydytoje grupėje (-0,190 l/per metus, N=83). Apskaičiuotas skirtumas tarp gydymų grupių buvo 0,131 l/per metus (95% PI 0,027, 0,235). Skirtumas tarp gydymų grupių pasiekė nominalų statistinį reikšmingumą (p=0,0136).

Apskaičiuotas vidutinis SGQR bendro balo pokytis nuo pradinio 52 savaitę buvo 5,46 placebo gydytoje grupėje, kas rodo su sveikata susijusios gyvenimo kokybės pablogėjimą, ir -0,66 nintedanibu gydytoje grupėje, kas rodo pastovią su sveikata susijusią gyvenimo kokybę. Apskaičiuotas vidutinis skirtumas nintedanibu gydytoje grupėje, palyginti su placebo gydyta grupe, buvo -6,12 (95% PI: -10,57, -1,67; p=0,0071).

Pacientų, kuriems pasireiškė ūmus IPF pasunkėjimas per 52 savaites, skaičius buvo mažesnis nintedanibu gydytoje grupėje (2,3%, N=86), palyginti su placebo gydyta grupe (13,8%, N=87). Apskaičiuotas nintedanibo, palyginti su placebo, rizikos santykis buvo 0,16 (95% PI 0,04, 0,71; p=0,0054).

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

Gydymas nintedanibu kartu su pifrenidonu tirtas su 105 atsitiktinių imčių būdu atrinktais pacientais atliekant 12 savaičių žvalgomąjį atvirą atsitiktinių imčių nintedanibo 150 mg du kartus per parą tyrimą, vaistinio preparato vartojant kartu su papildomu pifrenidonu (titruotu iki 801 mg tris kartus per parą), palyginti su nintedanibo 150 mg du kartus per parą monoterapija. Pirmaeilė vertinamoji baigtis buvo pacientų, patyrusių nepageidaujamų 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 atitinkamai 20 (37,7 %), palyginti su 16 (31,4 %); 22 (41,5 %), palyginti su 6 (11,8 %), ir 15 (28,3 %), palyginti su

6 (11,8 %), pacientų, gydytų pirfenidonu, 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 pirfenidonu (n = 48), palyginti su -40,9 (31,4) ml pacientams, gydytiems vien nintedanibu (n = 44).

QT intervalas

Tyrimė, 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 daugiartinės 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 nevalgus (PI: 95,3-152,5%), o absorbcija buvo uždelsta (po pavartojimo nevalgus 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 ir vėžiu sergančių pacientų organizme buvo panašios. Remiantis pacientų, sergančių IPF ar nesmulkiašteliniu 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 \geq 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 $AUC_{t,ss}$ 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).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Bendras toksiškumas

Vienkartinės dozės toksiškumo tyrimai, atlikti su žiurkėmis ir pelėmis, parodė mažą nintedanibo gebą sukelti ūminį toksinį poveikį. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų, atliktų su žiurkėmis, metu nustatyti nepageidaujami reiškiniai (pvz., epifizių 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 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

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2015 m. sausio 15 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, ATSAKINGAS 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, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

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**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo 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

Tinka iki/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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija/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: {numeris} [preparato kodas]
SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]
NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

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

Tinka iki/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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

13. SERIJOS NUMERIS

Serija/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: {numeris} [preparato kodas]
SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]
NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

**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*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

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 vartojamas idiopatinei plaučių fibrozei (IPF) gydyti.

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 plaučių randėjimą ir standėjimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ofev

Ofev vartoti negalima:

- 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 kada nors sirgote kepenų liga,
- jeigu sergate arba kada nors sirgote inkstų liga,
- jei yra ar kada nors buvo kraujavimo sutrikimų,
- jeigu vartojate kraują skystinančių vaistų (pvz., varfarino, fenprokumono ar heparino), kad trukdyti kraujui krešėti,
- jeigu vartojate pifnendoną, nes gali padidėti viduriavimo, pykinimo, vėmimo ir kepenų ligų rizika,
- jeigu kada nors buvo arba yra 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.

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;
- jei skauda, patino, paraudo ir šyla galūnė, nes tai gali būti vienos Jūsų venos (kraujagyslės rūšis) užkimšimo kraujo krešulių 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 didesnę kraujavimą.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Ofev vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Ofev

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų 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 pavyzdys 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.

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

Galinčios pastoti moterys tuo metu, kai vartoja Ofev, ir dar mažiausiai 3 mėnesius po gydymo turi taikyti veiksmingus nėštumo kontrolės metodų derinius, įskaitant barjerinius metodus kaip antrą kontracepcijos formą. Turite aptarti su savo gydytoju Jums tinkamiausius kontracepcijos metodus. Nedelsdama pasakykite gydytojui ar vaistininkui, jeigu gydymo Ofev metu pastojate.

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 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 ir netraiškykite. Rekomenduojama kapsules gerti su maistu, t. y. valgant arba prieš pat valgį ar tučiuojau po jo.

Nevertokite 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 daugiau 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.

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

- Pykinimas.

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

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

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

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

- Pankreatitas.
- Sunkūs kepenų sutrikimai.
- Mažas trombocitų skaičius (trombocitopenija).
- Didelis kraujospūdis (hipertenzija).
- Gelta – odos ir akių baltymų pageltimas dėl didelės bilirubino koncentracijos.
- Niežėjimas.
- Širdies smūgis.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- Inkstų nepakankamumas.

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 „Tinka iki/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.

Nevartokite šio vaisto, jei pastebite, kad lizdinė plokštelė, kurioje yra kapsulių, atidaryta ar kapsulė sulaužyta.

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).
 - 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 išpaustas 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

Gamintojas

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

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarország

Tel: +36 1 299 8900

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti Filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

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

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Ofev 150 mg minkštosios kapsulės Nintedanibas (*Nintedanibum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

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 vartojamas idiopatinei plaučių fibrozei (IPF) gydyti.

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 plaučių randėjimą ir standėjimą.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ofev

Ofev vartoti negalima:

- 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 kada nors sirgote kepenų liga,
- jeigu sergate arba kada nors sirgote inkstų liga,
- jei yra ar kada nors buvo kraujavimo sutrikimų,
- jeigu vartojate kraują skystinančių vaistų (pvz., varfarino, fenprokumono ar heparino), kad trukdyti kraujui krešėti,
- jeigu vartojate pifnfenidoną, nes gali padidėti viduriavimo, pykinimo, vėmimo ir kepenų ligų rizika,
- jeigu kada nors buvo arba yra 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.

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;
- jei skauda, patino, paraudo ir šyla galūnė, nes tai gali būti vienos Jūsų venos (kraujagyslės rūšis) užkimšimo kraujo krešulių 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 didesnę kraujavimą.

Vaikams ir paaugliams

Vaikams ir jaunesniems kaip 18 metų paaugliams Ofev vartoti negalima.

Kiti vaistai ir Ofev

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų 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 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.

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

Galinėsios pastoti moterys tuo metu, kai vartoja Ofev, ir dar mažiausiai 3 mėnesius po gydymo turi taikyti veiksmingus nėštumo kontrolės metodus derinius, įskaitant barjerinius metodus, kaip antrą kontracepcijos formą. Turite aptarti su savo gydytoju Jums tinkamiausius kontracepcijos metodus. Nedelsdama pasakykite gydytojui ar vaistininkui, jeigu gydymo Ofev metu pastojate.

Gydymo Ofev metu nežindykite, nes tai gali pakenkti žinomam 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 darydami maždaug 12 valandų pertrauką tarp jų vartojimo, tokiu pačiu laiku, pavyzdžiui, gerkite vieną kapsulę ryte ir vieną kapsulę vakare. Tai užtikrins, kad nintedanibo kiekis kraujyje bus pastovus. Nurykite visą kapsulę užsigerdami vandeniu, kapsulės nekramtykite ir netraiškykite. Rekomenduojama kapsules gerti su maistu, t. y. valgant arba prieš pat valgį ar tučiuojau po jo.

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 daugiau 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.

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

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

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

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

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

- Pankreatitas.
- Sunkūs kepenų sutrikimai.
- Mažas trombocitų skaičius (trombocitopenija).
- Didelis kraujospūdis (hipertenzija).
- Gelta – odos ir akių baltymų pageltimas dėl didelės bilirubino koncentracijos.
- Niežėjimas.
- Širdies smūgis.

Dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis)

- Inkstų nepakankamumas.

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 „Tinka iki/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.

Nevartokite šio vaisto, jei pastebite, kad lizdinė plokštelė, kurioje yra kapsulių, atidaryta ar kapsulė sulaužyta.

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).

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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Vokietija

Gamintojas

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

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

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