

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ofev 100 mg mīkstās kapsulas

Ofev 150 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena kapsula satur 100 mg nintedaniba (esilāta veidā) (*nintedanibum*)

Viena kapsula satur 150 mg nintedaniba (esilāta veidā) (*nintedanibum*)

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra kapsula satur 1,2 mg sojas lecitīna.

Katra kapsula satur 1,8 mg sojas lecitīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula (kapsula).

Ofev 100 mg mīkstās kapsulas ir oranži-dzeltenas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas mīkstā želatīna kapsulas ar vienā pusē iespiestu Boehringer Ingelheim uzņēmuma simbolu melnā krāsā un skaitli "100".

Ofev 150 mg mīkstās kapsulas ir brūnas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas, mīkstā želatīna kapsulas ar vienā pusē iespiestu Boehringer Ingelheim uzņēmuma simbolu melnā krāsā un skaitli "150".

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ofev ir paredzēts pieaugušo pacientu ar idiopātisku pulmonālu fibrozi (IPF) ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ofev terapija jāuzsāk ārstam, kuram ir pieredze IPF diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā nintedaniba deva ir 150 mg divreiz dienā, ko lieto ar aptuveni 12 stundu intervālu.

Devu 100 mg divreiz dienā ieteicams lietot tikai tiem pacientiem, kuriem ir devas 150 mg divreiz dienā nepanesība.

Ja deva ir izlaista, lietošanu atsāk nākamajā plānotajā ieteicamās devas lietošanas reizē. Ja deva ir izlaista, pacients nedrīkst lietot papildu devu. Nedrīkst pārsniegt maksimālo ieteicamo dienas devu 300 mg.

Devas pielāgošana

Papildus simptomātiskai ārstēšanai (ja nepieciešams) ar Ofev lietošanu saistītu nevēlamu blakusparādību gadījumā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu) var būt jāsamazina deva vai uz laiku

jāpārtrauc Ofev lietošana līdz brīdim, kad konkrētās nevēlamās blakusparādības samazinās līdz līmenim, kas ļauj turpināt terapiju. Ofev terapiju var atsākt ar pilnu devu (150 mg divreiz dienā) vai samazinātu devu (100 mg divreiz dienā). Ja pacientam ir devas 100 mg divreiz dienā nepanesība, Ofev terapija ir jāpārtrauc.

Ja lietošana tiek pārtraukta sakarā ar to, ka aspartātaminotransferāzes (ASAT) vai alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis > 3x reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR), pēc tam, kad ir atjaunojušies sākotnējie transamināžu līmeņi, ārstēšanu ar Ofev drīkst atsākt ar samazinātu devu (100 mg divreiz dienā), to vēlāk palielinot līdz pilnajai devai (150 mg divreiz dienā) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem kopumā nenovēroja atšķirīgu drošumu un efektivitāti. *A-priori* devas pielāgošana atkarībā no pacienta vecuma nav nepieciešama. Lai kontrolētu nevēlamās blakusparādības, ≥ 75 gadus veciem pacientiem visticamāk varētu būt nepieciešama devas samazināšana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Mazāk nekā 1% no vienas nintedaniba devas izdalās caur nierēm (skatīt 5.2. apakšpunktu). Sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Nintedaniba drošums, efektivitāte un farmakokinētika nav pētīti pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (< 30 ml/min kreatinīna klīrenss).

Aknu darbības traucējumi

Nintedanibs galvenokārt tiek izvadīts ar žulti un fēcēm (> 90%). Iedarbība pastiprinājās pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*, *Child Pugh B*; skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) ieteicamā Ofev deva ir 100 mg divas reizes dienā ar apmēram 12 stundu intervālu. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) ir jāapsver ārstēšanas pārtraukšana vai izbeigšana, lai nodrošinātu nevēlamu blakusparādību ārstēšanu. Nintedaniba drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh B* un *C*). Pacientu ar vidēji smagiem (*Child Pugh B*) un smagiem (*Child Pugh C*) aknu darbības traucējumiem ārstēšana ar Ofev nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Ofev drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 0 līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Ofev ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsulas jālieto ēšanas laikā, norijot veselas un uzdzerot ūdeni, un tās nedrīkst košļāt vai sasmalcināt.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret nintedanību, zemesriekstiem vai soju, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Caureja

INPULSIS pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu) visbiežāk ziņotā ar kuņģa-zarnu traktu saistītā nevēlamā blakusparādība bija caureja, kura saskaņā ar ziņojumiem ir konstatēta 62,4% pacientu, kuri ārstēti ar Ofev (salīdzinājumā ar 18,4% pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumam pacientu šī nevēlamā blakusparādība izpaudās viegli vai vidēji smagi un radās ārstēšanas pirmo 3 mēnešu laikā. Klīniskajos pētījumos caurejas dēļ deva tika samazināta 10,7% pacientu, bet nintedaniba lietošana tika pārtraukta 4,4% pacientu.

Pēcregistrācijas periodā ziņots par nopietniem caurejas gadījumiem, kas izraisīja dehidratāciju un elektrolītu līdzsvara traucējumus. Pacienti jāārstē, parādoties pirmajām pazīmēm, nodrošinot pietiekamu hidratāciju un lietojot atbilstošus pretcaurejas līdzekļus, piemēram, loperamīdu, un var būt nepieciešams pārtraukt terapiju. Ārstēšanu ar Ofev var atsākt ar samazinātu devu (100 mg divreiz dienā) vai pilno devu (150 mg divreiz dienā). Ja, neskatoties uz simptomātisku ārstēšanu, smaga caureja nepāriet, Ofev terapija ir jāpārtrauc.

Slikta dūša un vemšana

Slikta dūša un vemšana bija bieži ziņotās kuņģa-zarnu trakta nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumam pacientu slikta dūša un vemšana bija viegla vai vidēji smaga. Sliktas dūšas dēļ nintedaniba lietošanu pārtrauca 2,0% pacientu. Vemšanas dēļ lietošanu pārtrauca 0,8% pacientu.

Ja, neskatoties uz atbilstošu simptomātisku ārstēšanu (tai skaitā pretvemšanas terapiju), simptomi nepāriet, var būt nepieciešams samazināt devu vai pārtraukt ārstēšanu. Ārstēšanu var atsākt ar samazinātu devu (100 mg divreiz dienā) vai pilno devu (150 mg divreiz dienā). Nepārejošu smagu simptomu gadījumā Ofev terapija ir jāpārtrauc.

Aknu darbība

Ofev drošums un efektivitāte nav pētīta pacientiem ar vidēji smagiem (*Child Pugh B*) vai smagiem (*Child Pugh C*) aknu darbības traucējumiem. Tāpēc šādiem pacientiem Ofev terapija nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz pastiprināto iedarbību, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) var būt augstāks nevēlamo blakusparādību risks. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) ir jālieto mazāka Ofev deva (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nintedaniba terapijas laikā novēroti zāļu izraisīti aknu bojājumu gadījumi, tai skaitā smagi aknu bojājumu gadījumi ar letālu iznākumu. Vairums aknu bojājumu radās pirmo trīs ārstēšanas mēnešu laikā. Tāpēc aknu transamināžu un bilirubīna līmenis ir jāpārbauda pirms ārstēšanas ar Ofev uzsākšanas un pirmā mēneša laikā. Pēc tam pacienti ir regulāri jāuzrauga nākamā divu ārstēšanas mēnešu laikā un periodiski pēc terapijas sākšanas, piem., katra pacienta apmeklējuma laikā vai atkarībā no klīniskās ainas.

Aknu enzīmu līmeņa (ALAT, ASAT, SF, gamma glutamiltransferāzes (GGT)) un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās pēc devas samazināšanas vai devas lietošanas pārtraukšanas vairumā gadījumu bija atgriezeniska. Ja transamināžu (ASAT vai ALAT) līmenis paaugstinās > 3x NAR, ir ieteicams samazināt devu vai pārtraukt Ofev terapiju, un pacients ir rūpīgi jānovēro. Kad ir atjaunojušies transamināžu līmeņa sākotnējie rādītāji, ārstēšanu ar Ofev var atsākt ar pilno devu (150 mg divreiz dienā) vai samazinātu devu (100 mg divreiz dienā), pēc tam to palielinot līdz pilnajai devai (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja jebkuru aknu rādītāju paaugstināšanās ir saistīta ar klīniskām aknu bojājumu pazīmēm vai simptomiem (piem., dzelti), ārstēšana ar Ofev ir pilnībā jāpārtrauc. Ir jāizpēta citi aknu enzīmu līmeņu paaugstināšanās cēloņi.

Pacientiem ar mazu ķermeņa masu (< 65 kg), aziātu izcelsmes pacientiem un sievietēm ir lielāks aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās risks. Nintedaniba iedarbība, palielinoties pacienta vecumam,

palielinājās lineāri, kas var izraisīt lielāku aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās risku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacienti ar šiem riska faktoriem ieteicama rūpīga uzraudzība.

Nieru darbība

Lietojot nintedanību, ziņots par nieru darbības traucējumiem/nieru mazspējas gadījumiem, atsevišķos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nintedanība terapijas laikā pacienti ir jāuzrauga, īpašu uzmanību pievēršot pacientiem ar nieru darbības traucējumu/nieru mazspējas riska faktoriem. Nieru darbības traucējumu/nieru mazspējas gadījumā jāapsver terapijas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas pielāgošana").

Asiņošana

Vaskulārā endotēlija augšanas faktora receptora (*Vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR*) inhibīcija var būt saistīta ar paaugstinātu asiņošanas risku. INPULSIS pētījumos, kuros tika pētīta Ofev lietošana, ar asiņošanu saistītu nevēlamo blakusparādību biežums pacientiem Ofev grupā (10,3%) bija nedaudz lielāks nekā placebo grupā (7,8%). Biežākā ar asiņošanu saistītā blakusparādība bija deguna asiņošana, kura nebija nopietna. Nopietnas ar asiņošanu saistītas blakusparādības abās terapijas grupās nebija biežas, un to biežums bija līdzīgs (placebo: 1,4%; Ofev: 1,3%).

INPULSIS pētījumos netika iekļauti pacienti ar zināmu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar iedzimtu noslieci uz asiņošanu, kā arī pacienti, kuri saņēma pilnas devas antikoagulācijas terapiju.

Pēcregistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par mazāk būtiskiem un būtiskiem asiņošanas gadījumiem, daži no kuriem bija letāli (tai skaitā pacientiem, kuri saņem vai nesaņem antikoagulantu terapiju vai citas zāles, kas var izraisīt asiņošanu). Šī iemesla dēļ šādus pacientus drīkst ārstēt ar Ofev tikai tad, ja paredzamais ieguvums ir lielāks nekā iespējamais risks. Pēcregistrācijas periodā saņemtie ziņojumi par asiņošanu ietver, bet ne tikai, kuņģa-zarnu traktu, elpošanas un centrālo nervu sistēmu, no kuriem visbiežākā saistība bija ar kuņģa-zarnu traktu.

Arteriālas trombembolijas gadījumi

No INPULSIS pētījumiem bija izslēgti pacienti ar nesenu miokarda infarktu vai insultu anamnēzē. Retāk tika ziņots par arteriālas trombembolijas gadījumiem: 0,7% pacientu placebo grupā un 2,5% pacientu nintedanība grupā. Lai arī par išēmisko sirds slimību liecinošo nevēlamo blakusparādību sastopamība nintedanība un placebo grupā bija līdzīga, nintedanība grupā bija lielāks procents (1,6%) pacientu, kuriem bija miokarda infarkts (salīdzinājumā ar 0,5% placebo grupā). Ārstējot pacientus ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku, tai skaitā koronāro sirds slimību, ir jāievēro piesardzība. Ārstēšanas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kuriem rodas akūtas miokarda išēmijas pazīmes vai simptomi.

Venoza trombembolija

INPULSIS pētījumos ar nintedanību ārstētiem pacientiem netika konstatēts paaugstināts venozās trombembolijas risks. Ņemot vērā nintedanība darbības mehānismu, pacientiem var būt augstāks trombembolisku notikumu risks.

Kuņģa-zarnu trakta perforācijas

INPULSIS pētījumos pacientu ar perforāciju sastopamības biežums bija ļoti zems abās ārstēšanas grupās: 0% placebo, 0,3% Ofev (ietvēra divus pacientus). Ņemot vērā nintedanība darbības mehānismu, pacientiem ir iespējams augstāks kuņģa-zarnu trakta perforācijas risks. Pēcregistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par kuņģa-zarnu trakta perforācijas gadījumiem, no kuriem daži bija letāli. Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus, kuriem iepriekš bijušas vēdera dobuma operācijas, peptiska čūla anamnēzē, divertikulārā slimība vai kuri vienlaikus saņēmuši kortikosteroīdus vai NPL. Ofev terapiju drīkst sākt tikai vismaz 4 nedēļas pēc vēdera dobuma operācijas. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa-zarnu trakta perforācija, Ofev terapija pilnībā jāpārtrauc.

Hipertensija

Ofev lietošana var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos. Sistēmiskais asinsspiediens ir jāmēra periodiski un, ņemot vērā klīnisko ainu.

Brūču dzīšanas komplikācijas

INPULSIS pētījumos netika konstatēts lielāks brūču dzīšanas traucējumu biežums. Ņemot vērā tā iedarbības mehānismu, nintedanibs var kavēt brūču dzīšanu. Speciāli pētījumi par nintedaniba ietekmi uz brūču dzīšanu nav veikti. Tāpēc Ofev terapija jāuzsāk vai, perioperatīvas pārtraukšanas gadījumā, jāatsāk tikai, pamatojoties uz klīnisku atzinumu par pietiekamu brūču dzīšanu.

Vienlaicīga lietošana ar piffenidonu

Nintedaniba un piffenidona vienlaicīga lietošana tika pētīta speciālā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar IPF. Pamatojoties uz šiem pētījuma rezultātiem, nav pierādījumu par nozīmīgu farmakokinētisku zāļu savstarpējo mijiedarbību kombinētas nintedaniba un piffenidona terapijas laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Papildu dati no 4. fāzes INJOURNEY pētījuma par Ofev 150 mg lietošanu divreiz dienā un papildu piffenidona terapiju 12 nedēļu laikā ir aprakstīti 5.1. apakšpunktā. Ierobežotā pacientu skaita dēļ šajā pētījumā noteica tikai biežākās nevēlamās blakusparādības un tā gaitā novēroja kuņģa-zarnu trakta nevēlamo blakusparādību pieaugumu, kā arī tendenci biežāk rasties aknu darbības traucējumiem. Ņemot vērā abu zāļu drošuma profilu līdzību, var sagaidīt nevēlamo blakusparādību summēšanos, ieskaitot kuņģa-zarnu trakta nevēlamās blakusparādības un aknu darbības traucējumus. Piffenidona vienlaicīgās lietošanas ieguvuma un riska attiecība nav pierādīta.

Ietekme uz QT intervālu

Klīnisko pētījumu programmā netika iegūti pierādījumi, ka nintedanibs pagarina QT intervālu (5.1. apakšpunkts). Tā kā daži citi tirozīnkināzes inhibitori ietekmē QT intervālu, ir jāievēro piesardzība, lietojot nintedanibu pacientiem, kuriem ir iespējama QTc intervāla pagarināšanās.

Alerģiska reakcija

Ir zināms, ka sojas izstrādājumu lietošana uzturā personām ar sojas alerģiju izraisa alerģiskas reakcijas, tai skaitā smagu anafilaksi. Pacientiem ar zināmu alerģiju pret zemesriekstu proteīnu ir paaugstināts smagu reakciju pret sojas izstrādājumiem risks.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

P-glikoproteīns (P-gp)

Nintedanibs ir P-gp substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietošana kopā ar spēcīgu P-gp inhibitoru ketokonazolu palielināja nintedaniba iedarbību 1,61 reizi, pamatojoties uz AUC, un 1,83 reizes, pamatojoties uz C_{max} speciālā zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā. Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā ar spēcīgu P-gp inducētāju rifampicīnu, nintedaniba iedarbība samazinājās līdz 50,3%, pamatojoties uz AUC, un līdz 60,3%, pamatojoties uz C_{max} , lietojot kopā ar rifampicīnu salīdzinot ar nintedaniba monoterapiju. Lietojot vienlaicīgi ar Ofev, spēcīgie P-gp inhibitori (piemēram, ketokonazols, eritromicīns vai ciklosporīns) var palielināt nintedaniba iedarbību. Tādos gadījumos pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, lai noteiktu nintedaniba panesamību. Nevēlamo blakusparādību kontrolēšanai var būt nepieciešama Ofev terapijas pārtraukšana, devas samazināšana vai terapijas izbeigšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Spēcīgi P-gp inducētāji (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns un asinszāle) var samazināt nintedaniba iedarbību. Ir jāapsver iespēja izvēlēties citas vienlaicīgi lietojamās zāles bez P-gp indukcijas potenciāla vai ar minimālu P-gp indukcijas potenciālu.

Citohroma (CYP) enzīmi

CYP ceļi bija tikai neliela nintedaniba biotransformācijas daļa. Nintedanibs un tā metabolīti, brīvās skābes daļa BIBF 1202 un tās glikuronīds BIBF 1202 neinhibēja vai neinducēja CYP enzīmus preklīniskajos pētījumos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc zāļu savstarpējās mijiedarbības iespējamība ar nintedanibu, pamatojoties uz CYP metabolismu, tiek uzskatīta par zemu.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Nintedaniba mijiedarbības iespējamība ar hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem nav pētīta.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Nintedanibs var kaitēt cilvēka auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības Ofev terapijas laikā. Viņām jāiesaka lietot atbilstošu kontracepciju Ofev lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc pēdējās Ofev devas. Tā kā nintedaniba ietekme uz hormonālo kontracepcijas līdzekļu metabolismu un efektivitāti nav pētīta, lai izvairītos no grūtniecības, kā otra kontracepcijas metode jāizmanto barjeras metodes.

Grūtniecība

Informācija par Ofev lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejama, bet preklīniskie pētījumi ar dzīvniekiem pierāda šīs aktīvās vielas reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā nintedanibs var kaitēt arī cilvēka auglim, to nedrīkst lietot grūtniecības laikā.

Pacientēm jānodrošina norādījumi informēt savu ārstu vai farmaceitu, ja Ofev terapijas laikā iestājas grūtniecība.

Ja Ofev lietošanas laikā pacientei iestājas grūtniecība, jānovērtē iespējamais risks auglim. Jāapsver Ofev terapijas izbeigšana.

Barošana ar krūti

Informācijas par nintedaniba un tā metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā nav.

Preklīniskie pētījumi liecina, ka neliels nintedaniba un tā metabolītu daudzums ($\leq 0,5\%$ no lietotās devas) izdalījās žurku mātišu pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar Ofev bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pamatojoties uz preklīniskiem pētījumiem, nav iegūti pierādījumi par vīriešu fertilitātes traucējumiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Subhroniskas un hroniskas toksicitātes pētījumos nav gūti pierādījumi par nelabvēlīgu ietekmi uz žurku mātišu fertilitāti sistēmiskās iedarbības līmenī, kurš ir pielīdzināms līmenim, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MIDC) 150 mg divreiz dienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ofev maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem jāiesaka būt piesardzīgiem, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus Ofev terapijas laikā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Nintedaniba lietošana ir pētīta klīniskos pētījumos 1529 pacientiem ar IPF. Turpmāk sniegtie drošuma dati pamatojas uz diviem 3. fāzes, nejaušinātiem, dubultakliem, placebo kontrolētiem pētījumiem (INPULSIS-1 un INPULSIS-2), kuros piedalījās 1061 pacients un kuros tika salīdzināta ārstēšana ar nintedanibu 150 mg divreiz dienā un ārstēšana ar placebo 52 nedēļas ilgi, un datiem, kas novēroti pēcreģistrācijas periodā.

Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības saistībā ar nintedaniba lietošanu bija caureja, slikta dūša un vemšana, sāpes vēderā, samazināta ēstgriba, svara samazināšanās un aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanās

Informāciju par atsevišķu nevēlamo blakusparādību ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Tālāk esošajā tabulā ir sniegts nevēlamo blakusparādību kopsavilkums pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas (SOK) un biežuma.

1. tabulā ir apkopots nevēlamo blakusparādību biežums nintedaniba grupā (638 pacienti) divos placebo kontrolētos, 3. fāzes klīniskajos pētījumos, kuru ilgums bija 52 nedēļas, vai pēcreģistrācijas periodā.

Biežuma kategorijas definētas, izmantojot šādu iedalījumu:

ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums pēc biežuma kategorijas

Biežums	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Bieži ($\geq 1/100 < 1/10$)	Retāk ($\geq 1/1000 < 1/100$)	Nav zināmi
Orgānu sistēmu klasifikācija				
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			Trombocitopēnija	
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Svara samazināšanās, Samazināta ēstgriba	Dehidratācija	
Sirds funkcijas traucējumi			Miokarda infarkts	
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Hipertensija	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja, Slikta dūša, Sāpes vēderā	Vemšana	Pankreatīts	
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Paaugstināti aknu enzīmu rādītāji	Paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis, paaugstināts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis, paaugstināts gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmenis	Zāļu izraisīts aknu bojājums, hiperbilirubinēmija, paaugstināts sārmainās fosfatāzes (SF) līmenis asinīs	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Izsitumi	Nieze	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi				Nieru mazspēja (skatīt 4.4. apakšpunktu)

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Caureja

Par caureju ziņots 62,4% ar nintedanibu ārstēto pacientu. Ziņotā blakusparādība 3,3% ar nintedanibu ārstēto pacientu bija smaga. Vairāk nekā divas trešdaļas pacientu, kuriem radās caureja, par tās sākšanos ziņoja jau ārstēšanas pirmo trīs mēnešu laikā. Caurejas dēļ ārstēšanu pilnībā pārtrauca 4,4%

pacientu, bet pārējos gadījumos lietoja pretcaurejas terapiju, samazināja devu vai uz laiku pārtrauca ārstēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Paaugstināti aknu enzīmu rādītāji

Par aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu) ziņoja 13,6% ar nintedanibu ārstēto pacientu. Aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanās bija atgriezeniska un nebija saistīta ar aknu slimības klīniskām izpausmēm.

Papildu informāciju par īpašajām pacientu grupām, ieteiktajiem pasākumiem un devas pielāgošanu caurejas un paaugstinātu aknu enzīmu rādītāju gadījumā skatīt attiecīgi 4.4. un 4.2. apakšpunktā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ofev pārdozēšanas gadījumā nav speciāla antidota vai terapijas. Diviem pacientiem onkoloģijas programmā pārdozēja maksimāli 600 mg divreiz dienā līdz 8 dienām. Novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda zināmajam nintedaniba drošuma profilam, tas ir, paaugstināts aknu enzīmu līmenis un kuņģa-zarnu trakta simptomi. Abi pacienti atveseļojās no šīm nevēlamajām blakusparādībām. INPULSIS pētījumos vienam pacientam netīši kopumā 21 dienu ilgi tika lietota deva 600 mg dienā. Tika konstatēta viena nebūtiska nevēlama blakusparādība (nazofaringīts), kas nepareizās devas lietošanas laikā izzuda, nerodoties citām blakusparādībām, par kurām būtu ziņots. Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoši vispārēji uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01XE31

Darbības mehānisms

Nintedanibs ir sīkmolekulu tirozīnkināzes receptoru, tai skaitā trombocītu augšanas faktora receptoru (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) α un β , fibroblastu augšanas faktora (FGFR) receptoru 1-3 un VEGFR 1-3 inhibitors. Nintedanibs konkurējoši saistās ar šo receptoru adenozintrifosfāta (ATF) saistīšanās vietu un bloķē intracelulāro signālu pārvadi. Turklāt nintedanibs inhibē Flt-3 (Fms līdzīgā tirozīnproteīnkināze), Lck (limfocītu specifiskā tirozīnproteīnkināze), Lyn (tirozīnproteīnkināze lyn) un Src (protoonkogēna tirozīnproteīnkināze src) kināzes.

Farmakodinamiskā iedarbība

Nintedanibs inhibē FGFR un PDGFR signalizācijas kaskāžu aktivāciju, kurām ir kritiska nozīme plaušu fibroblastu/miofibroblastu (idiopātiskās pulmonālās fibrozes patoloģijas noteicošās šūnas) proliferācijā, migrācijā un diferenciācijā. Nintedaniba izraisītās VEGFR inhibīcijas potenciālā ietekme un nintedaniba antiangiogēnā iedarbība uz IPF patoloģiju pagaidām vēl nav pilnībā noskaidrota. Plaušu fibrozes preklīniskos slimību modeļos nintedanibam ir spēcīga antifibrotiska un pretiekaisuma darbība. Nintedanibs inhibē no pacientiem ar IPF paņemto cilvēka plaušu fibroblastu proliferāciju, migrāciju un fibroblastu transformāciju miofibroblastos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Nintedaniba klīniskā efektivitāte ir pētīta pacientiem ar IPF divos 3. fāzes, nejaušinātos, dubultaklos, placebo kontrolētos, identiska plānojuma pētījumos (INPULSIS-1 (1199.32) un INPULSIS-2 (1199.34)). Pacienti ar sākotnējo prognozēto FVC < 50% vai sākotnējo prognozēto pēc hemoglobīna koriģēto CO difūzijas kapacitāti < 30% tika izslēgti no pētījumiem. Pacienti tika nejaušināti attiecībā 3:2 ārstēšanai ar Ofev 150 mg vai placebo divreiz dienā 52 nedēļas ilgi.

Primārais mērķa kritērijs bija forsētās vitālās kapacitātes (FVC) ikgadējās samazināšanās rādītājs. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija *Saint George* respiratorās aptaujas anketas (SGRQ) kopējā punktu skaita pēc 52. nedēļām un laika līdz pirmajam akūtajam IPF paasinājumam izmaiņa salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju.

FVC ikgadējā samazināšanās

FVC ikgadējā samazināšanās (mililitros) bija ievērojami mazāka pacientiem, kuri lietoja nintedanibu, salīdzinājumā ar placebo lietotājiem. Ārstēšanas efektivitāte abos pētījumos bija līdzīga. Katra atsevišķā pētījuma un abu pētījumu apvienotos rezultātus skatīt 2. tabulā.

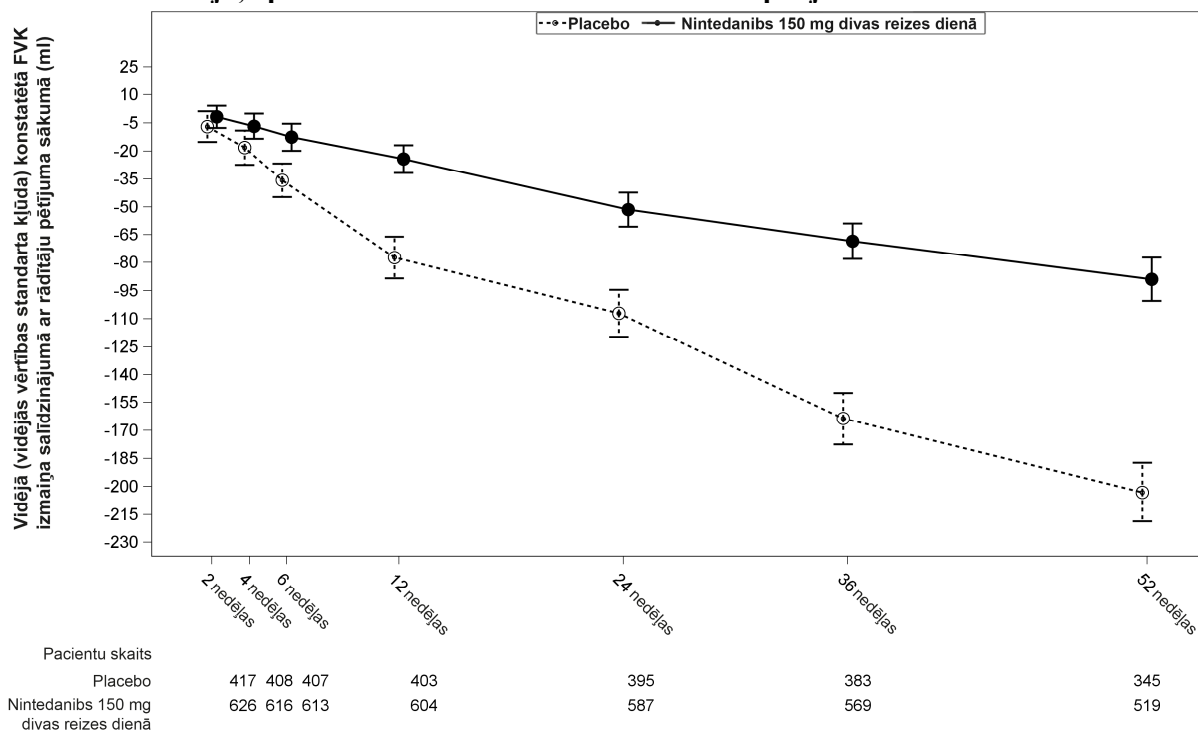
2. tabula. FVC ikgadējā samazināšanās (ml) INPULSIS-1, INPULSIS-2 pētījumā un apvienotie abu pētījumu dati – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā
Analizēto pacientu skaits	204	309	219	329	423	638
Samazināšanās rādītājs ¹ (SE) 52 nedēļu laikā	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Salīdzinājums ar placebo						
Atšķirība ¹		125,3		93,7		109,9
95% TI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
p-vērtība		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ aprēķināts, pamatojoties uz nejausinātu koeficientu regresijas modeli. TI - ticamības intervāls.						

Nintedaniba iedarbības noturība FVC samazināšanās ikgadējā rādītājā palēnināšanā tika apstiprināta visās iepriekšnoteiktajās sensitivitātes analizēs. Pacientiem ar trūkstošiem datiem primārajā analizē tiek pieņemts, ka FVC samazināšanās pēc pēdējās novērotās vērtības ir līdzīga kā citiem tās pašas terapijas grupas pacientiem. Sensitivitātes analizē, kurā tika pieņemts, ka pacientiem ar trūkstošiem datiem 52. nedēļā FVC samazināšanās pēc pēdējās novērotās vērtības ir tāda pati kā visiem placebo grupas pacientiem, koriģētā samazināšanās ikgadējā rādītāja atšķirība starp nintedanibu un placebo bija 113,9 ml gadā (95% TI 69,2; 158,5) INPULSIS-1 pētījumā un 83,3 ml gadā (95% TI 37,6; 129,0) INPULSIS-2 pētījumā.

Turklāt līdzīgu iedarbību novēroja arī attiecībā uz pārējiem plaušu funkcijas mērķa kritērijiem piem., FVC izmaiņām 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju, kā arī to pacientu analizē, kuriem bija atbildes reakcija attiecībā uz FVC, tādējādi pamatojot nintedaniba efektivitāti slimības progresēšanas palēnināšanā. Abās terapijas grupās laika gaitā novērotās izmaiņas attiecībā pret sākotnējo rādītāju skatīt 1. attēlā (pamatojoties uz INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumu apvienoto datu analīzi).

1. attēls. Vidējā (SEM) laika gaitā novērotā FVC izmaiņa (ml) salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju, apvienotie INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījuma dati



Pacientu, kuriem bija atbildes reakcija attiecībā uz FVC, analīze

Abos INPULSIS pētījumos pacientu īpatsvars, kuriem bija atbildes reakcija attiecībā uz FVC (definējot tos kā pacientus, kuriem prognozētā absolūtā FVC % samazināšanās nepārsniedz 5% (robeža, kura liecina par nāves iestāšanās riska paaugstināšanos IPF gadījumā) nintedaniba grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija ievērojami lielāks. Līdzīgi rezultāti tika iegūti analīzēs, kurās izmantoja konservatīvo 10% sliekšni. Katra atsevišķā pētījuma un abu pētījumu apvienotos rezultātus skatīt 3. tabulā.

**3. tabula. Pacientu, kuriem bija atbildes reakcija attiecībā uz FVC, īpatsvars 52. nedēļā
INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumos katrā atsevišķi un abos kopā – ārstēto kopa**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā
Analizēto pacientu skaits	204	309	219	329	423	638
5% sliekšnis						
Pacientu ar atbildes reakciju attiecībā uz FVC skaits (%) ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Salīdzinājums ar placebo						
Izredžu attiecība		1,85		1,79		1,84
95% TI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p vērtība ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10% sliekšnis						
Pacientu ar atbildes reakciju attiecībā uz FVC skaits (%) ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Salīdzinājums ar placebo						
Izredžu attiecība		1,91		1,29		1,58
95% TI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p vērtība ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Pacienti ar atbildes reakciju ir tie pacienti, kuriem absolūtā samazināšanās nepārsniedz 5% vai kuriem prognozētā FVC samazināšanās % nepārsniedz 10% (atkarībā no sliekšņa un, vērtējot FVC 52. nedēļā).

²Pamatojoties uz loģistisko regresiju.

Laiks līdz progresēšanai (prognozētā FVC % absolūtā samazināšanās $\geq 10\%$ vai nāve)

Abos INPULSIS pētījumos progresēšanas risks bija statistiski nozīmīgi mazāks ar nintedanibu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo. Apvienotajā analizē riska attiecība bija 0,60, un tas liecina, ka, salīdzinot ar placebo, ar nintedanibu ārstētajiem pacientiem progresēšanas risks bija par 40% zemāks.

4. tabula. Pacienti, kuriem 52 nedēļu laikā tika konstatēta prognozētā FVC absolūtā samazināšanās $\geq 10\%$ vai nāve, un laiks līdz progresēšanai INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumos katrā atsevišķi un abos kopā – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā
Riskam pakļauto skaits	204	309	219	329	423	638
Pacienti, kuriem konstatēja gadījumu N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Salīdzinājums ar placebo ¹						
p-vērtība ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Riska attiecība ³		0,53		0,67		0,60
95% TI		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)
¹ Pamatojoties uz datiem, kas apkopoti līdz 372. dienai (52 nedēļas + 7 dienu rezerve).						
² Pamatojoties uz logaritmisko rangu testu.						
³ Pamatojoties uz Koksas regresijas modeli.						

SGRQ kopējā punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai

52. nedēļā tika analizēts SGRQ kopējais novērtējuma punktu skaits, kas nosaka ar veselības stāvokli saistīto dzīves kvalitāti (HRQoL). INPULSIS-2 pētījumā pacientiem, kuri saņēma placebo, bija lielāka palielināšanās salīdzinājumā ar sākotnējo SGRQ kopējo novērtējuma punktu skaitu nekā pacientiem, kuri saņēma nintedanibu 150 mg divreiz dienā. Nintedaniba grupā bija mazāka HRQoL pasliktināšanās; atšķirība starp grupām bija statistiski nozīmīga (-2,69; 95% TI: -4,95; -0,43; p=0,0197).

INPULSIS-1 pētījumā SGRQ kopējā novērtējuma punktu skaita palielināšanās 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju nintedaniba un placebo grupās bija līdzīga (atšķirība starp terapijas grupām: -0,05; 95% TI: -2,50; 2,40; p=0,9657). INPULSIS pētījumu datu apvienotajā analizē aprēķinātā vidējā SGRQ kopējā novērtējuma punktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju nintedaniba grupā bija mazākas (3,53) nekā placebo grupā (4,96), un atšķirība starp terapijas grupām bija -1,43 (95% TI: -3,09; 0,23; p=0,0923). Kopumā nintedaniba ietekme uz dzīves kvalitāti, kas saistīta ar veselības stāvokli nosakot pēc SGRQ kopējā novērtējuma punktu skaita, ir mērena, un tas liecina par mazāku pasliktināšanos salīdzinājumā ar placebo.

Laiks līdz pirmajam akūtajam IPF paasinājumam

INPULSIS-2 pētījumā pirmā akūta IPF paasinājuma risks 52 nedēļu laikā pacientiem, kuri saņēma nintedanibu salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēma placebo, bija ievērojami samazinājies, bet INPULSIS-1 pētījumā atšķirības starp terapijas grupām nebija. INPULSIS pētījumu datu apvienotajā analizē skaitliski zemāku pirmā akūta paasinājuma risku novēroja pacientiem, kuri saņēma nintedanibu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Katra atsevišķā pētījuma un abu pētījumu apvienotos rezultātus skatīt 5. tabulā.

5. tabula. Pacienti ar akūtu IPF paasinājumu 52 nedēļu laikā un laika līdz pirmajam paasinājumam analīze, pamatojoties uz pētnieku ziņotajiem gadījumiem INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumā katrā atsevišķi un abos kopā – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā
Riskam pakļauto skaits	204	309	219	329	423	638
Pacienti, kuriem konstatēja gadījumu N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Salīdzinājums ar placebo ¹						
p vērtība ²		0,6728		0,0050		0,0823
Riska attiecība ³		1,15		0,38		0,64
95% TI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)
¹ Pamatojoties uz datiem, kas apkopoti līdz 372. dienai (52 nedēļas + 7 dienu rezerve).						
² Pamatojoties uz logaritmisko rangu testu.						
³ Pamatojoties uz Koksas regresijas modeli.						

Visus pētnieka ziņotos akūta IPF paasinājuma gadījumus izskatīja un apstiprināja komiteja, kurai terapija nebija zināma. Tika veikta iepriekš noteikta apvienoto datu sensitivitātes analīze attiecībā uz laiku līdz pirmajam "apstiprinātajam" akūtajam IPF paasinājumam vai "aizdomām" par to. Pacientu skaits, kuriem 52 nedēļu laikā radās vismaz 1 apstiprināts paasinājums, nintedaniba grupā (1,9% pacientu) bija mazāks nekā placebo grupā (5,7% pacientu). Analizējot apvienotajos datos laiku līdz apstiprinātam paasinājumam ieguva riska attiecību (RK) 0,32 (95% TI 0,16; 0,65; p=0,0010). Tas liecina, ka pirmā akūtā apstiprinātā IPF paasinājuma risks jebkurā laika punktā nintedaniba grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija statistiski nozīmīgi zemāks.

Dzīvildzes analīze

INPULSIS pētījumos iegūto datu par dzīvildzi iepriekš noteikto apvienoto analīzē kopējā mirstība 52 nedēļu laikā nintedaniba grupā (5,5%) salīdzinājumā ar placebo grupu (7,8%) bija mazāka. Analizējot laiku līdz nāvei, ieguva riska attiecību (RA) 0,70 (95% TI 0,43, 1,12; p=0,1399). Visos dzīvildzes mērķa kritērijos (piem., mirstība terapijas laikā un elpošanas orgānu slimības izraisīta mirstība) rezultāti uzrādīja skaitliski konsekventu atšķirību par labu nintedanibam.

6. tabula. Visu cēloņu izraisīta mirstība 52 nedēļu laikā INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumā katrā atsevišķi un abos kopā – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā	Placebo	Ofev 150 mg divreiz dienā
Riskam pakļauto skaits	204	309	219	329	423	638
Pacienti, kuriem konstatēja gadījumu N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Salīdzinājums ar placebo ¹						
p vērtība ²		0,2880		0,2995		0,1399
Riska attiecība ³		0,63		0,74		0,70
95% TI		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)
¹ Pamatojoties uz datiem, kas apkopoti līdz 372. dienai (52 nedēļas + 7 dienu rezerve).						
² Pamatojoties uz logaritmisko rangu testu.						
³ Pamatojoties uz Koksas regresijas modeli.						

2. fāzes pētījumā (1199.30) iegūtie papildu pierādījumi par Ofev 150 mg lietošanu divreiz dienā rezultātiem

Papildu pierādījumi par efektivitāti ir iegūti nejaušinātā, dubultklā, placebo kontrolētā devu noteikšanas 2. fāzes pētījumā, kurā bija iekļauta grupa, kurā lietoja nintedanibu 150 mg divreiz dienā.

Primārā mērķa kritērija (FVC samazināšanās 52 nedēļu laikā) rādītājs nintedaniba grupā bija mazāks (-0,060 litri gadā, N=84) nekā placebo grupā (-0,190 litri gadā, N=83). Aprēķinātā atšķirība starp terapijas grupām bija 0,131 litri gadā (95% TI 0,027; 0,235). Atšķirība starp terapijas grupām sasniedza nominālu statistisko nozīmīgumu (p=0,0136).

Aprēķinātās vidējās SGRQ kopējā novērtējuma punktu skaita izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju placebo grupā 52 nedēļā bija 5,46, kas liecina par dzīves kvalitātes, kas saistīta ar veselības stāvokli pasliktināšanos, un -0,66 nintedaniba grupā, kas liecina par stabilu ar veselības stāvokli saistīto dzīves kvalitāti. Aprēķinātā vidējā atšķirība starp nintedanibu un placebo bija -6,12 (95% TI: -10,57; -1,67; p=0,0071).

Pacientu skaits ar akūtu IPF paasinājumu 52 nedēļu laikā nintedaniba grupā bija mazāks (2,3%, N=86) nekā placebo grupā (13,8%, N=87). Aprēķinātā nintedaniba riska attiecība salīdzinājumā ar placebo bija 0,16 (95% TI 0,04; 0,71; p=0,0054).

Papildu dati no 4. fāzes INJOURNEY pētījuma par Ofev 150 mg lietošanu divreiz dienā un papildu pifrenidona terapiju:

Nintedaniba un pifrenidona vienlaicīga lietošana tika pētīta izziņas, atklāta tipa, nejaušinātā pētījumā, kurā pētījuma grupu, kas lietoja 150 mg nintedaniba divas reizes dienā un papildu pifrenidona devu (titrētu līdz 801 mg trīs reizes dienā), 12 nedēļas salīdzināja ar 105 nejauši iedalītiem pacientiem, kuri lietoja tikai 150 mg nintedaniba divas reizes dienā. Primārais mērķa kritērijs bija procentuālais pacientu skaits ar kuņģa-zarnu trakta nevēlamām blakusparādībām pētījuma 12. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju. Kuņģa-zarnu trakta nevēlamās blakusparādības bija bieži sastopamas un atbilda katra komponenta pierādītajam drošuma profilam. Caureja, slikta dūša un vemšana bija visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, par kurām, pifrenidona un nintedaniba lietotāju grupu salīdzinot ar nintedaniba monoterapijas grupu, ziņoja 20 (37,7%) pacientiem un attiecīgi 16 (31,4%) pacientiem, 22 (41,5%) pacientiem un attiecīgi 6 (11,8%) pacientiem un 15 (28,3%) pacientiem un attiecīgi 6 (11,8%) pacientiem.

Vidējā (SE) absolūtā FVC atšķirība 12. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju bija -13,3 (17,4) ml nintedaniba un pirfenidona grupā (n=48), salīdzinot ar -40,9 (31,4) ml pacientiem, kuri lietoja nintedaniba monoterapiju (n=44).

QT intervāls

Speciālā pētījumā, kurā piedalījās nieru šūnu vēža pacienti, tika veikti QT/QTc mērījumi, un tika konstatēts, ka viena perorāla 200 mg nintedaniba deva, kā arī vairākas perorālas 200 mg nintedaniba devas, ko lietoja divreiz dienā 15 dienu ilgā periodā, nepagarināja QTcF intervālu.

Pediatriiskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Ofev visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās IPF indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Nintedanibs sasniedza maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 2-4 stundas pēc iekšķīgas lietošanas mīksto želatīna kapsulu veidā pēc ēšanas (diapazons 0,5-8 st.). Veseliem brīvprātīgajiem 100 mg devas absolūtā biopieejamība bija 4,69% (90% TI: 3,615 - 6,078). Uzsūkšanos un biopieejamību samazina transportolbaltumvielu ietekme un būtisks pirmā loka metabolisms. Nintedaniba iedarbības palielināšanās pierādīja devas proporcionalitāti (devas diapazons 50-450 mg vienreiz dienā 150-300 mg divreiz dienā). Līdzsvara koncentrācija plazmā tika sasniegta vēlākais vienas nedēļas laikā kopš devas lietošanas.

Pēc uztura lietošanas nintedaniba iedarbība palielinājās aptuveni par 20% salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā (TI: 95,3 - 152,5%), un uzsūkšanās aizkavējās (vidējais t_{max} tukšā dūšā: 2,00 st.; pēc ēšanas: 3,98 st.).

Izkliede

Nintedanibam ir vismaz divu fāzu dispoziācijas kinētika. Pēc intravenozas infūzijas novēroja lielu izkļedes tilpumu (V_{ss} : 1050 l, 45,0% gCV).

In vitro nintedaniba saistīšanās ar olbaltumvielām cilvēku plazmā bija augsta – saistītā frakcija bija 97,8%. Seruma albumīns tiek uzskatīts par galveno saistošo olbaltumvielu. Nintedanibs galvenokārt izplatās plazmā, asins un plazmas attiecība 0,869.

Biotransformācija

Nintedaniba galvenā metaboliskā reakcija ir esterāzes izraisīta hidrolītiska šķelšanās, kas rada brīvās skābes daļu BIBF 1202. BIBF 1202 pēc tam glikuronizē uridīna 5'-difosfo-glikuronoziltransferāzes (UGT) enzīmi, proti, UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 un UGT 1A10, par BIBF 1202 glikuronīdu.

Tikai nelielu nintedaniba biotransformācijas daļu veidoja CYP ceļi, iesaistot CYP 3A4 kā galveno enzīmu. ADME pētījumā cilvēkiem, galveno CYP atkarīgo metabolītu plazmā nevarēja konstatēt. *In vitro* CYP atkarīgais metabolisms veidoja aptuveni 5% salīdzinājumā ar 25% estera šķelšanos. Nintedanibs, BIBF 1202 un BIBF 1202 glikuronīds neinhibēja vai neinducēja CYP enzīmus arī preklīniskos pētījumos. Tādēļ nintedaniba un CYP substrātu, CYP inhibitoru vai CYP inducētāju zāļu savstarpējā mijiedarbība nav sagaidāma.

Eliminācija

Kopējais plazmas klīrens pēc intravenozas infūzijas bija augsts (CL: 1390 ml/min, 28,8% gCV). Neizmainītas aktīvās vielas izvadīšana ar urīnu 48 stundu laikā bija aptuveni 0,05% no devas (31,5% gCV) pēc iekšķīgas lietošanas un aptuveni 1,4% no devas (24,2% gCV) pēc intravenozas ievadīšanas; nieru klīrens bija 20 ml/min (32,6% gCV). Galvenais ar zālēm saistītās radioaktivitātes izvadīšanas ceļš pēc [¹⁴C] nintedaniba iekšķīgas lietošanas bija izvadīšana ar fēcēm un žulti (93,4% no devas, 2,61% gCV). Renālās ekskrecijas īpatsvars kopējā klīrensā bija zems (0,649% no devas, 26,3% gCV). Kopējā atgūšana tika uzskatīta par pilnīgu (virs 90%) 4 dienu laikā pēc devu lietošanas. Nintedaniba terminālais eliminācijas pusperiods bija no 10 līdz 15 stundām (gCV % aptuveni 50%).

Linearitāte/nelinearitāte

Nintedanība farmakokinētika (PK) uzskatāma par lineāru attiecībā pret laiku (t.i., datus par atsevišķu devu var ekstrapolēt uz vairāku devu datiem). Akumulācija pēc vairāku devu lietošanas palielinājās 1,04 reizes C_{max} un 1,38 reizes – AUC_τ. Nintedanība minimālā koncentrācija saglabājās stabila ilgāk nekā vienu gadu.

Transportēšana

Nintedanibs ir P-gp substrāts. Informāciju par nintedanība iespējamo mijiedarbību ar šo transportvielu skatīt 4.5. apakšpunktā. Pierādījumi liecina, ka nintedanibs nav OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 vai MRP-2 substrāts vai inhibitors *in vitro*. Nintedanibs nav arī BCRP substrāts. *In vitro* novēroja tikai vāju OCT-1, BCRP un P-gp inhibēšanas spēju, kas nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu. Tas pats attiecas uz nintedanība spēju būt par OCT-1 substrātu.

Populācijas farmakokinētikas analīze īpašās pacientu grupās

Nintedanība farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas veseliem brīvprātīgajiem, pacientiem ar IPF un onkoloģiskiem pacientiem. Pamatojoties uz pacientu ar IPF un nesīkšūnu plaušu vēzi (NŠPV) (N=1191) populācijas FK (PopFK) analīzes un aprakstošo pētījumu rezultātiem nintedanība iedarbību neietekmēja dzimums (koriģētā ķermeņa masa), viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (noteikti pēc kreatinīna klīrensa), alkohola lietošana vai P-gp genotips. PopFK analīze liecināja par vidēji izteiktu ietekmi uz nintedanība iedarbību atkarībā no vecuma, ķermeņa masas un rases (skatīt zemāk). Pamatojoties uz novēroto iedarbības lielo individuālo mainību, ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vecums

Nintedanība iedarbība palielinājās lineāri, palielinoties vecumam. AUC_{τ,ss} samazinājās par 16% 45 gadus vecam pacientam un palielinājās par 13% 76 gadus vecam pacientam salīdzinājumā ar pacientu ar vecumu mediānu 62 gadi. Analīzē ietvertais vecuma diapazons bija no 29 līdz 85 gadiem; aptuveni 5% populācijas bija vecāki par 75 gadiem. Izvērtējot PopFK modeli, ≥ 75 gadus veciem pacientiem salīdzinājumā ar pacientiem līdz 65 gadu vecumam novēroja par 20-25% spēcīgāku nintedanība iedarbību.

Pētījumi pediatrikajās populācijās nav veikti.

Ķermeņa masa

Starp ķermeņa masu un nintedanība iedarbību novēroja negatīvu korelāciju. AUC_{τ,ss} palielinājās par 25% 50 kg smagam pacientam (5. procentīle) un samazinājās par 19% 100 kg smagam pacientam (95. procentīle) salīdzinājumā ar pacientu ar ķermeņa masas mediānu 71,5 kg.

Rase

Vidēji populācijā nintedanība iedarbība bija par 33–50% augstāka ķīniešiem, taivāniešiem un indiešiem un par 16% augstāka japāņiem, bet par 16–22% zemāka korejiešiem salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem (koriģēta ķermeņa masa). Dati par melnās rases pārstāvjiem bija ļoti ierobežoti, bet tie bija vienā diapazonā ar baltās rases pārstāvjiem.

Aknu darbības traucējumi

Atsevišķā vienreizējas devas I fāzes pētījumā un salīdzinājumā ar veselām pētāmām personām nintedanība iedarbība, vērtējot C_{max} un AUC, brīvprātīgajiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh A; C_{max} 90% TI 1,3 – 3,7 un AUC 90% TI 1,2 – 3,8) bija 2,2 reizes lielāka. Brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh B); iedarbība salīdzinājumā ar veseliem brīvprātīgajiem bija 7,6 reizes lielāka, vērtējot C_{max} (90% TI 4,4 – 13,2), un 8,7 lielāka (90% TI 5,7 – 13,1), vērtējot AUC. Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (Child Pugh C) nav pētīti.

Pirfenidona vienlaicīga lietošana

Nintedanība un pirfenidona vienlaicīga lietošana tika pētīta speciālā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar IPF. 1. grupa saņēma vienreizēju nintedanība 150 mg devu pirms un pēc pirfenidona

devas titrēšanas līdz 801 mg trīs reizes dienā līdzsvara koncentrācijā (N=20 ārstēti pacienti). 2. grupa saņēma 801 mg pifrenidona trīs reizes dienā līdzsvara koncentrācijā, un pacientiem veica FK profila noteikšanu pirms un pēc vismaz 7 dienas ilgas vienlaicīgas terapijas ar 150 mg nintedaniba divas reizes dienā (N=17 ārstēti pacienti). 1. grupā nintedaniba C_{max} un AUC_{0-tz} koriģētais ģeometriskais vidējais rādītājs (90% ticamības intervāls (TI)) bija attiecīgi 93% (57%-151%) un 96% (70%-131%) (n=12 atsevišķai iekšējai salīdzināšanai). 2. grupā pifrenidona $C_{max,ss}$ un $AUC_{\tau,ss}$ koriģētais ģeometriskais vidējais rādītājs (90% TI) bija attiecīgi 97% (86%-110%) un 95% (86%-106%) (n=12 atsevišķai iekšējai salīdzināšanai).

Pamatojoties uz šiem pētījuma rezultātiem, nav pierādījumu par nozīmīgu farmakokinētisku zāļu savstarpējo mijiedarbību kombinētas nintedaniba un pifrenidona terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksikoloģija

Vienreizējas devas toksicitātes pētījumi ar žurkām un pelēm liecināja par zemu nintedaniba akūtās toksicitātes potenciālu. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar žurkām nevēlamās blakusparādības (piemēram, epifizeālo plāksnīšu sabiezēšana, priekšzobu bojājumi) galvenokārt bija saistītas ar nintedaniba darbības mehānismu (t.i., VEGFR-2 inhibīciju). Šīs izmaiņas piemīt arī citiem VEGFR-2 inhibitoriem, un tās var uzskatīt par zāļu grupas iedarbību.

Toksicitātes pētījumos ar negrauzējiem novēroja caureju un vemšanu kopā ar samazinātu uztura uzņemšanu un ķermeņa masas zaudēšanu.

Pierādījumu par aknu enzīmu paaugstināšanos žurkām, suņiem un makaka sugas pērtiķiem nebija. Nelielu aknu enzīmu paaugstināšanos, kas nebija saistīta ar tādām smagām nevēlamām blakusparādībām kā caureja, novēroja tikai rēzus pērtiķiem.

Reproduktīvā toksicitāte

Žurkām embriofetālu letalitāti un teratogēnu iedarbību novēroja, ja izmantotās devas bija mazākas nekā maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva (MRHD) 150 mg divreiz dienā. Subterapeitiskos iedarbības līmeņos novēroja ietekmi uz aksiālā skeleta un lielo artēriju attīstību.

Trušiem embriofetālu letalitāti un teratogēnu iedarbību novēroja, ja izmantotās devas bija aptuveni 3 reizes lielākas nekā maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva (MRHD), bet apšaubāma ietekme uz aksiālā skeleta un sirds embriofetālo attīstību tika fiksēta jau tad, kad iedarbība bija zemāka par maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu 150 mg divreiz dienā.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām novēroja ietekmi uz prenatālo un postnatālo attīstību, ja izmantotās devas bija mazākas par MRHD.

Tēviņu fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības līdz implantācijai pētījumā ar žurkām neatklāja ietekmi uz tēviņu reproduktīvo sistēmu un tēviņu fertilitāti.

Žurkām neliels radioaktīvi iezīmēta nintedaniba un/vai tā metabolītu daudzums izdalījās pienā ($\leq 0,5\%$ no ievadītās devas).

2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām netika iegūti pierādījumi par nintedaniba kancerogēno potenciālu.

Genotoksicitātes pētījumos nekonstatēja nekādu mutagēnu nintedaniba potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Vidējas virknes triglicerīdi
cietie tauki
sojas lecitīns (E322)

Kapsulas apvalks

želatīns
glicerīns (85%)
titāna dioksīds (E171)
sarkanais dzelzs oksīds (E172)
dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Iespiedtinte:

šellaka glazūra
melnais dzelzs oksīds (E172)
propilēnglikols (E1520)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ir pieejami šādi Ofev 100 mg mīksto kapsulu/Ofev 150 mg mīksto kapsulu iepakojuma lielumi:
- 30 x 1 mīkstās kapsulas alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros
- 60 x 1 mīkstās kapsulas alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 15. janvāris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ofev 100 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 100 mg nintedaniba (esilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecīfīnu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 x 1 mīkstā kapsula
60 x 1 mīkstā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ofev 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

Kastīte

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ofev 150 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 150 mg nintedaniba (esilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 x 1 mīkstā kapsula
60 x 1 mīkstā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADIŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ofev 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ofev 100 mg kapsulas
nintedanibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Neatvērt pirms lietošanas.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

Blisteris

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ofev 150 mg kapsulas
nintedanibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Neatvērt pirms lietošanas.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ofev 100 mg mīkstās kapsulas

Nintedanibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Ofev un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ofev lietošanas
3. Kā lietot Ofev
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ofev
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ofev un kādam nolūkam to lieto

Ofev satur aktīvo vielu nintedanibu un to lieto idiopātiskas pulmonālās fibrozes (IPF) ārstēšanai.

IPF ir stāvoklis, kura gadījumā plaušu audi sabiezē, sacietē un laika gaitā sarētojas. Tā rezultātā sarētojums mazina spēju pārnest skābekli no plaušām uz asinīm, un kļūst grūtāk dziļi elpot. Ofev palīdz mazināt plaušu rētošanos un sacietēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Ofev lietošanas

Nelietojiet Ofev šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nintedanibu, zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ofev lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- ja Jums pašreiz ir vai jebkad ir bijuši nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši ar asiņošanu saistīti traucējumi;
- ja Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles (piemēram, varfarīnu, fenprokumonu vai heparīnu), lai novērstu asins recekļu veidošanos;
- ja Jūs lietojat pifrenidonu, jo tas var palielināt caurejas, sliktas dūšas, vemšanas un aknu darbības traucējumu risku;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši sirds darbības traucējumi (piemēram, sirdslēkme);
- ja Jums nesen ir veikta ķirurģiska operācija. Nintedanibs var ietekmēt brūču dzīšanu. Tāpēc parasti, ja Jums paredzēta ķirurģiska operācija, ārstēšanu ar Ofev uz laiku pārtrauks. Ārsts izlems, kad atsākt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm.

Pamatojoties uz šo informāciju, ārsts var veikt dažas asins analīzes, piemēram, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību. Ārsts šo analīžu rezultātus apspriedīs ar Jums un izlems, vai Jūs drīkstat lietot Ofev.

Kamēr lietojat šīs zāles, nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums sākas caureja. Caureju ir svarīgi ārstēt agrīni (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir vemšana vai slikta dūša (nelabums);
- ja Jums ir neizskaidrojami simptomi, piemēram, ādas vai acu baltās daļas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), tumšas vai brūnas krāsas (tējas krāsas) urīns, sāpes vēdera augšējā labajā pusē, asiņošana vai asinsizplūdumi vairāk nekā parasti, vai noguruma sajūta. Tie var būt nopietnu aknu darbības traucējumu simptomi;
- ja Jums ir stipras sāpes vēderā, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par caurumu zarnās (kuņģa-zarnu trakta perforāciju). Pastāstiet ārstam arī, ja Jums agrāk ir bijusi peptiska čūla vai divvertikulārā slimība, vai vienlaikus tiek ārstēti ar pretiekaisuma zālēm (NPL) (lieto, lai mazinātu sāpes un pietūkumu) vai steroīdiem (lieto pret iekaisumu un alerģiju), jo tas var palielināt šo risku;
- ja Jums ir sāpes, pietūkums, apsārtums, siltuma sajūta kādā locekļī, jo tie var būt simptomi, kas liecina par asins recekli kādā Jūsu vēnā (asinsvada veids);
- ja Jums ir spiediena sajūta vai sāpes krūškurvī (parasti ķermeņa kreisajā pusē), sāpes kaklā, žoklī, plecā vai rokā, ātra sirdsdarbība, elpas trūkums, slikta dūša, vemšana, jo tie var būt sirdslēkmes simptomi;
- ja Jums ir liela asiņošana.

Bērni un pusaudži

Ofev nedrīkst lietot bērni un pusaudži vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Ofev

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā augu preparātus un bezrecepšu zāles.

Šīs zāles var mijiedarboties ar dažām citām zālēm. Nintedaniba līmeni asinīs un tādējādi blakusparādību (skatīt 4. punktu) risku var paaugstināt šādas zāles:

- zāles, kuras lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (ketokonazols);
- zāles, kuras lieto baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai (eritromicīns);
- zāles, kuras ietekmē imūno sistēmu (ciklosporīns).

Nintedaniba līmeni asinīs un tādējādi Ofev efektivitāti var pazemināt, piemēram, šādas zāles:

- antibiotiskais līdzeklis, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai (rifampicīns);
- zāles epilepsijas ārstēšanai (karbamazepīns, fenitoīns);
- augu preparāts depresijas ārstēšanai (asinszāle).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā, jo tās var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam un izraisīt iedzimtus defektus.

Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, Ofev lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām ir jālieto efektīva pretapaugļošanās metožu kombinācija, tai skaitā barjermetodes kā sekundāru pretapaugļošanās metodi. Vispiemērotākās pretapaugļošanās metodes Jums ir jāpārrunā ar savu ārstu. Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanas laikā ar Ofev Jums iestājas grūtniecība.

Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr ārstējaties ar Ofev, jo ir iespējams kaitējuma risks ar krūti barotam bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ofev maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja nejutaties vesels.

Ofev satur sojas lecitīnu

Nelietojiet šīs zāles, ja Jums ir alerģija pret soju vai zemesriekstiem (skatīt 2. punktu).

3. Kā lietot Ofev

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena 100 mg kapsula divreiz dienā (kopā 200 mg dienā). Lietojiet kapsulas ar 12 stundu starplaiku apmēram vienā un tajā pašā diennakts laikā, piemēram, vienu kapsulu no rīta un vienu kapsulu vakarā. Tas nodrošina stabila nintedaniba līmeņa uzturēšanu asins plūsmā. Norijiet kapsulas veselas, uzdzertot ūdeni, un nekošļājiet un nesasmalciniet kapsulas. Kapsulas ieteicams lietot kopā ar uzturu, tas ir, tieši pirms vai pēc ēšanas.

Nelietojiet vairāk par ieteicamo Ofev 100 mg divu kapsulu devu dienā.

Ja Jums ir ieteicamās devas (divas Ofev 100 mg kapsulas dienā) nepanesība (skatīt iespējamās blakusparādības 4. punktā), ārsts Jums var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu. Nesamaziniet devu un nepārtrauciet ārstēšanu patstāvīgi, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja esat lietojis Ofev vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Ofev

Nelietojiet divas kapsulas kopā, ja esat aizmirsis(-usi) lietot iepriekšējo devu. Lietojiet nākamo 100 mg Ofev devu plānotajā nākamajā reizē saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem.

Ja pārtraucat lietot Ofev

Nepārtrauciet lietot Ofev, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Ir svarīgi lietot šīs zāles katru dienu, kamēr ārsts tās Jums ir izrakstījis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Īpaša uzmanība jāpievērš, ja ārstēšanas laikā ar Ofev, Jums rodas šādas blakusparādības.

Caureja (*ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*):

caureja var izraisīt organisma atūdeņošanos: šķidruma un svarīgu sāļu (tādu elektrolītu kā nātrijs un kālijs) zudumu organismā. Ievērojot pirmās caurejas pazīmes, dzeriet daudz šķidruma un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pēc iespējas ātrāk sāciet atbilstošu caurejas ārstēšanu, piemēram, ar loperamīdu.

Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm, novēroja šādas citas blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (*iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*):

- slikta dūša;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- patoloģiski aknu izmeklējumu rezultāti.

Biežas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- ēstgribas samazināšanās;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- asiņošana;
- izsitumi.

Retākas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pankreatīts;
- būtiski aknu darbības traucējumi;
- zems trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- dzelte, t.i., augstas bilirubīna koncentrācijas izraisīta dzeltenīga ādas un acu ābolu krāsa;
- nieze;
- sirdstrieka.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nieru mazspēja.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ofev

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt Ofev temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka blisteris, kurā ir kapsulas, ir atvērts vai kapsula ir salauzta.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ofev satur

- Aktīvā viela ir nintedanibs. Viena kapsula satur 100 mg nintedaniba (esilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir
Kapsulas apvalks: vidējas virknes triglicerīdi, cietie tauki, sojas lecitīns (E322)
Kapsulas apvalks: želatīns, glicerīns (85%), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Iespiedtinte: šellaka glazūra, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520)

Ofev ārējais izskats un iepakojums

Ofev 100 mg kapsulas ir oranži-dzeltenas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas, mīkstā želatīna kapsulas ar vienā pusē iespiestu Boehringer Ingelheim uzņēmuma simbolu melnā krāsā un skaitli "100".

Ir pieejami divi Ofev 100 mg kapsulu iepakojuma lielumi:

- 30 x 1 mīkstā kapsula alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros
- 60 x 1 mīkstā kapsula alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ofev 150 mg mīkstās kapsulas

Nintedanibum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Ofev un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ofev lietošanas
3. Kā lietot Ofev
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ofev
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ofev un kādam nolūkam to lieto

Ofev satur aktīvo vielu nintedanibu un to lieto idiopātiskas pulmonālās fibrozes (IPF) ārstēšanai.

IPF ir stāvoklis, kura gadījumā plaušu audi sabiezē, sacietē un laika gaitā sarētojas. Tā rezultātā sarētojums mazina spēju pārnest skābekli no plaušām uz asinīm, un kļūst grūtāk dziļi elpot. Ofev palīdz mazināt plaušu rētošanos un sacietēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Ofev lietošanas

Nelietojiet Ofev šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret nintedanibu, zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ofev lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- ja Jums pašreiz ir vai jebkad ir bijuši nieru darbības traucējumi;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši ar asiņošanu saistīti traucējumi;
- ja Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles (piemēram, varfarīnu, fenprokumonu vai heparīnu), lai novērstu asins recekļu veidošanos;
- ja Jūs lietojat pifrenidonu, jo tas var palielināt caurejas, sliktas dūšas, vemšanas un aknu darbības traucējumu risku;
- ja Jums ir vai jebkad ir bijuši sirds darbības traucējumi (piemēram, sirdslēkme);
- ja Jums nesen ir veikta ķirurģiska operācija. Nintedanibs var ietekmēt brūču dzīšanu. Tāpēc parasti, ja Jums paredzēta ķirurģiska operācija, ārstēšanu ar Ofev uz laiku pārtrauks. Ārsts izlems, kad atsākt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm.

Nemot vērā šo informāciju, ārsts var veikt dažas asins analīzes, piemēram, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību. Ārsts šo analīžu rezultātus apspriedīs ar Jums un izlems, vai Jūs drīkstat lietot Ofev.

Kamēr lietojat šīs zāles, nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums sākas caureja. Caureju ir svarīgi ārstēt agrīni (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir vemšana vai slikta dūša (nelabums);
- ja Jums ir neizskaidrojami simptomi, piemēram, ādas vai acu baltās daļas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), tumšas vai brūnas krāsas (tējas krāsas) urīns, sāpes vēdera augšējā labajā pusē, asiņošana vai asinsizplūdumi vairāk nekā parasti, vai noguruma sajūta. Tie var būt nopietnu aknu darbības traucējumu simptomi;
- ja Jums ir stipras sāpes vēderā, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par caurumu zarnās (kuņģa-zarnu trakta perforāciju). Pastāstiet ārstam arī, ja Jums agrāk ir bijusi peptiska čūla vai divvertikulārā slimība, vai vienlaikus tiek ārstēti ar pretiekaisuma zālēm (NPL) (lieto, lai mazinātu sāpes un pietūkumu) vai steroīdiem (lieto pret iekaisumu un alerģiju), jo tas var palielināt šo risku;
- ja Jums ir sāpes, pietūkums, apsārtums, siltuma sajūta kādā locekļī, jo tie var būt simptomi, kas liecina par asins recekli kādā Jūsu vēnā (asinsvada veids);
- ja Jums ir spiediena sajūta vai sāpes krūškurvī (parasti ķermeņa kreisajā pusē), sāpes kaklā, žoklī, plecā vai rokā, ātra sirdsdarbība, elpas trūkums, slikta dūša, vemšana, jo tie var būt sirdslēkmes simptomi;
- ja Jums ir liela asiņošana.

Bērni un pusaudži

Ofev nedrīkst lietot bērni un pusaudži vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Ofev

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā augu preparātus un bezrecepšu zāles.

Šīs zāles var mijiedarboties ar dažām citām zālēm. Nintedaniba līmeni asinīs un tādējādi blakusparādību (skatīt 4. punktu) risku var paaugstināt, piemēram, šādas zāles:

- zāles, kuras lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (ketokonazols);
- zāles, kuras lieto baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai (eritromicīns);
- zāles, kuras ietekmē imūno sistēmu (ciklosporīns).

Nintedaniba līmeni asinīs un tādējādi Ofev efektivitāti var pazemināt, piemēram, šādas zāles:

- antibiotiskais līdzeklis, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai (rifampicīns);
- zāles epilepsijas ārstēšanai (karbamazepīns, fenitoīns);
- augu preparāts depresijas ārstēšanai (asinszāle).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā, jo tās var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam un izraisīt iedzimtus defektus.

Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, Ofev lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām ir jālieto efektīva pretapaugļošanās metožu kombinācija, tai skaitā barjermetodes kā sekundāru pretapaugļošanās metodi. Vispiemērotākās pretapaugļošanās metodes Jums ir jāpārrunā ar savu ārstu. Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanas laikā ar Ofev Jums iestājas grūtniecība.

Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr ārstējaties ar Ofev, jo ir iespējams kaitējuma risks ar krūti barotam bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ofev maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja nejutaties vesels.

Ofev satur sojas lecitīnu

Nelietojiet šīs zāles, ja Jums ir alerģija pret soju vai zemesriekstiem (skatīt 2. punktu).

3. Kā lietot Ofev

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā deva ir viena 150 mg kapsula divreiz dienā (kopā 300 mg dienā). Lietojiet kapsulas divreiz dienā ar aptuveni 12 stundu starplaiku apmēram vienā un tajā pašā diennakts laikā, piemēram, vienu kapsulu no rīta un vienu kapsulu vakarā. Tas nodrošina stabila nintedanība līmeņa uzturēšanu asins plūsmā. Norijiet kapsulas veselās, uzdzerot ūdeni, un nekošļājiet un nesasmalciniet kapsulas. Kapsulas ieteicams lietot kopā ar uzturu, tas ir, tieši pirms vai pēc ēšanas.

Nelietojiet vairāk par ieteicamo Ofev 150 mg divu kapsulu devu dienā.

Ja Jums ir ieteicamās devas (divas Ofev 150 mg kapsulas dienā) nepanesība (skatīt iespējamās blakusparādības 4. punktā), ārsts var samazināt Ofev dienas devu. Nesamaziniet devu un nepārtrauciet ārstēšanu patstāvīgi, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ārsts var samazināt ieteicamo devu līdz 100 mg divreiz dienā (kopā 200 mg dienā). Šādā gadījumā ārsts Jūsu ārstēšanai izrakstīs Ofev 100 mg mīkstās kapsulas. Nelietojiet vairāk par ieteikto devu divas Ofev 100 mg kapsulas dienā, ja Jūsu dienas deva ir samazināta līdz 200 mg dienā.

Ja esat lietojis Ofev vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Ofev

Nelietojiet divas kapsulas kopā, ja esat aizmirsis(-usi) lietot iepriekšējo devu. Lietojiet nākamo 150 mg Ofev devu plānotajā nākamajā reizē saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem.

Ja pārtraucat lietot Ofev

Nepārtrauciet lietot Ofev, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Ir svarīgi lietot šīs zāles katru dienu, kamēr ārsts tās Jums ir izrakstījis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Īpaša uzmanība jāpievērš, ja ārstēšanas laikā ar Ofev, Jums rodas šādas blakusparādības.

Caureja (*ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*):

caureja var izraisīt organisma atūdeņošanos: šķidruma un svarīgu sāļu (tādu elektrolītu kā nātrijs un kālijs) zudumu organismā. Ievērojot pirmās caurejas pazīmes, dzeriet daudz šķidruma un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pēc iespējas ātrāk sāciet atbilstošu caurejas ārstēšanu, piemēram, ar loperamīdu.

Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm, novēroja šādas citas blakusparādības.

Ļoti biežas blakusparādības (*iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*):

- slikta dūša;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- patoloģiski aknu izmeklējumu rezultāti.

Biežas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- ēstgribas samazināšanās;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- asiņošana;
- izsitumi.

Retākas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pankreatīts;
- būtiski aknu darbības traucējumi;
- zems trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- dzelte, t.i., augstas bilirubīna koncentrācijas izraisīta dzeltenīga ādas un acu ābolu krāsa;
- nieze;
- sirdstrieka.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nieru mazspēja.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ofev

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt Ofev temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka blisteris, kurā ir kapsulas, ir atvērts vai kapsula ir salauzta.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ofev satur

- Aktīvā viela ir nintedanibs. Viena kapsula satur 150 mg nintedaniba (esilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir
Kapsulas apvalks: vidējas virknes triglicerīdi, cietie tauki, sojas lecitīns (E322)
Kapsulas apvalks: želatīns, glicerīns (85%), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Iespiedtinte: šellaka glazūra, melnais dzelzs oksīds (E172), propilēnglikols (E1520)

Ofev ārējais izskats un iepakojums

Ofev 150 mg kapsulas ir brūnas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas, mīkstā želatīna kapsulas ar vienā pusē iespiestu Boehringer Ingelheim uzņēmuma simbolu melnā krāsā un skaitli "150".

Ir pieejami divi Ofev 150 mg kapsulu iepakojuma lielumi:

- 30 x 1 mīkstā kapsula alumīnija/alumīnija perforētos dozējamo vienību blisteros
- 60 x 1 mīkstā kapsula alumīnija/alumīnija perforētos dozējamo vienību blisteros

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.