

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ofev 100 mg kapsuli rotob

Ofev 150 mg kapsuli rotob

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ofev 100 mg kapsuli rotob

Kapsula ratba waħda fiha 100 mg ta' nintedanib (bħala esilate)

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula ratba ta' 100 mg fiha 1.2 mg ta' soya lecithin.

Ofev 150 mg kapsuli rotob

Kapsula ratba waħda fiha 150 mg ta' nintedanib (bħala esilate)

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula ratba ta' 150 mg fiha 1.8 mg ta' soya lecithin.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba (kapsula).

Ofev 100 mg kapsuli rotob

Ofev 100 mg kapsuli rotob huma kapsuli tal-ġelatina ratba ta' kulur lewn il-ħawħ, opaki, oblungi, stampati fuq naħa waħda bl-iswed bis-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim u n-numru "100".

Ofev 150 mg kapsuli rotob

Ofev 150 mg kapsuli rotob huma kapsuli tal-ġelatina ratba ta' kulur kannella, opaki, oblungi, stampati fuq naħa waħda bl-iswed bis-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim u n-numru "150".

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ofev huwa indikat fl-adulti għall-kura tal-fibrozi pulmonarja idjopatika (IPF).

Ofev huwa indikat ukoll fl-adulti għat-trattament ta' mard kroniku ieħor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv (ara sezzjoni 5.1).

Ofev huwa indikat fl-adulti għat-trattament ta' marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*).

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura għandha tinbeda minn tobbja esperjenzati fl-immaniġġjar ta' mard li għalihom huwa approvat Ofev.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hi ta' 150 mg ta' nintedanib darbtejn kuljum mogħtija f'intervall ta' madwar 12-il siegħa.

Id-doża ta' 100 mg darbtejn kuljum hi rakkomandata biss biex tintuża f'pazjenti li ma jittollerawx id-doża ta' 150 mg darbtejn kuljum.

Jekk tinqabeż doża, l-ġhotti għandu jitkompla fil-hin li jkun imiss tad-doża rakkomandata. Jekk tinqabeż doża, il-pazjent ma għandux jinghata doża oħra. M'għandhiex tinghata doża akbar mid-doża massima rakkomandata ta' kuljum ta' 300 mg.

#### *Aġġustamenti fid-doża*

Minbarra l-kura għas-sintomi jekk applikabbli, l-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi ta' Ofev (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) jista' jinkludi t-tnaqqis tad-doża u t-twaqqif temporanju sakemm ir-reazzjoni avversa speċifika tkun ittaffiet għal livelli li jippermettu l-kontinwazzjoni tat-terapija. Il-kura b'Ofev tista' titkompla b'doża sħiħa (150 mg darbtejn kuljum) jew doża mnaqqa (100 mg darbtejn kuljum). Jekk pazjent ma jittollerax 100 mg darbtejn kuljum, il-kura b'Ofev għandha titwaqqaf.

Jekk id-dijarea, dardir u/jew rimettar jippersistu minkejja kura xierqa ta' appoġġ (inkluża terapija kontra r-rimettar), jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tat-trattament. It-trattament jista' jitkompla jew jinbada mill-ġdid b'doża mnaqqa (100 mg darbtejn kuljum) jew b'doża sħiħa (150 mg darbtejn kuljum). F'każ ta' dijarea, dardir u/jew rimettar severi u li jippersistu minkejja trattament sintomatiku, it-terapija b'Ofev għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

Fil-każ ta' interruzzjonijiet minhabba zidiet f'aspartate aminotransferase (AST) jew alanine aminotransferase (ALT) > 3x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), meta t-transaminases jergġhu lura għall-valuri tal-linja bażi, il-kura b'Ofev tista' titkompla bid-doża mnaqqa (100 mg darbtejn kuljum) li wara tista' tiġi miżjuda għad-doża sħiħa (150 mg darbtejn kuljum) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)*

L-ebda differenzi globali fis-sigurtà u l-effikaċja ma ġew osservati f'pazjenti anzjani. L-ebda aġġustament *a-priori* fid-doża mhu meħtieġ fuq il-baži tal-età tal-pazjent. Pazjenti li jkollhom ≥ 75 sena huma aktar probabbli li jkunu jeħtieġu tnaqqis fid-doża biex jimmaniġġjaw l-effetti avversi (ara sezzjoni 5.2).

##### *Indeboliment tal-kliewi*

Aġġustament fid-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment minn hafif sa moderat tal-kliewi mhuwiex meħtieġ. Is-sigurtà, l-effikaċja, u l-farmakokinetika ta' nintedanib ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliewi (tneħħija tal-krejinina ta' <30 mL/min).

##### *Indeboliment tal-fwied*

F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh A), id-doża rakkomandata ta' Ofev hija 100 mg darbtejn kuljum b'intervall ta' 12-il siegħa bejniethom. F'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh A), għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni jew it-twaqqif tal-kura għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nintedanib ma ġewx investigati f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ikklassifikat bħala Child Pugh B u Ċ. Il-kura ta' pazjenti b'indeboliment moderat tal-fwied (Child Pugh B) u sever (Child Pugh Ċ) b'Ofev mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 5.2).

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ofev fit-tfal minn età ta' 0-18-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

#### Metodu ta' kif għandu jinghata

Ofev hu għal użu orali. Il-kapsuli għandhom jittieħdu mal-ikel, jinbelgħu sħaħ mal-ilma, u ma jridux jintmagħdu. Il-kapsula m'għandhiex tinfetħ jew titfarrak (ara sezzjoni 6.6).

### **4.3 Kontraindikazzjonijiet**

- Tqala (ara sezzjoni 4.6)
- Sensittività eċċessiva għal nintedanib, karawett jew sojja, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

#### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

##### Disturbi gastrointestinali

###### *Dijarea*

Fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1), id-dijarea kienet ir-reazzjoni avversa gastrointestinali rrapportata l-aktar komuni (ara sezzjoni 4.8). Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, ir-reazzjoni avversa kienet ta' intensità hafifa sa moderata u seħhet matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament.

Każijiet serji ta' dijarea li jwasslu għal deidratazzjoni u disturbi fl-elettroliti ġew irrappurtati wara t-tqeghid fis-suq. Il-pazjenti għandhom jiġu kkurati malli jfeġġu s-sinjali b'idratazzjoni adegwata u bi prodotti mediċinali kontra d-dijarea, eż. loperamide, u tista' tkun teħtieġ tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni. Il-kura b'Ofev tista' titkompla f'doża mnaqqsqa (100 mg darbtejn kuljum) jew fid-doża shiħa (150 mg darbtejn kuljum). Fil-każ li d-dijarea severa tippersisti minkejja l-kura sintomatika, it-terapija b'Ofev għandha titwaqqaf.

###### *Nawseja u rimettar*

Nawseja u rimettar kienu reazzjonijiet avversi gastrointestinali li ġew irrappurtati ta' spiss (ara sezzjoni 4.8). Fil-maġġoranza tal-pazjenti bin-nawseja u r-rimettar, l-avveniment kien ta' intensità minn hafifa għal moderata. Fi provi kliniċi, nawseja wasslet għat-twaqqif ta' Ofev f'sa 2.1% tal-pazjenti u r-rimettar wassal għat-twaqqif ta' Ofev f'sa 1.4% tal-pazjenti.

Jekk is-sintomi jippersistu minkejja l-kura ta' appoġġ xierqa (inkluż kura antiemetika), jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża jew twaqqif tal-kura. Il-kura tista' titkompla b'doża mnaqqsqa (100 mg darbtejn kuljum) jew b'doża shiħa (150 mg darbtejn kuljum). Fil-każ li s-sintomi severi jippersistu, it-terapija b'Ofev għandha titwaqqaf.

##### Funzjoni tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ofev ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment moderat (Child Pugh B) jew sever (Child Pugh C) tal-fwied. Għalhekk, il-kura b'Ofev mhijiex rakkomandata f'pazjenti b'hal dawn (ara sezzjoni 4.2). Fuq il-bażi ta' żieda fl-esponiment, ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi jista' jiżdied f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child Pugh A). Pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh A) għandhom jiġu kkurati b'doża mnaqqsqa ta' Ofev (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Każijiet ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina ġew osservati bi trattament b'nintedanib, inkluża ħsara severa fil-fwied b'riżultat fatali. Il-maġġoranza tal-avvenimenti epatiċi jseħħu fl-ewwel tliet xhur ta' trattament. Għalhekk, il-livelli ta' transaminase tal-fwied u bilirubina għandhom jiġu investigati qabel ma jinbeda t-trattament u matul l-ewwel xahar ta' kura b'Ofev. Imbagħad il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli regolari matul ix-xahrejn ta' trattament ta' wara u perjodikament wara dan, eż. matul kull żjara tal-pazjent jew kif indikat klinikament.

Żidiet fl-enzimi tal-fwied (ALT, AST, alkaline phosphatase fid-demm (ALKP), gamma-glutamyltransferase (GGT), ara sezzjoni 4.8) u l-bilirubina kienu riversibbli mat-tnaqqis jew l-interruzzjoni tad-doża fil-maġġoranza tal-każijiet. Jekk jitkejlu żidiet fit-transaminases (AST jew ALT) > 3x ULN, huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tat-terapija b'Ofev u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib. Meta t-transaminases jergġħu lura għall-valuri tal-linja bażi, il-kura b'Ofev tista' titkompla bid-doża shiħa (150 mg darbtejn kuljum) jew introdotta mill-ġdid b'doża mnaqqsqa (100 mg darbtejn kuljum) li wara tista' tiġi miżjuda għad-doża shiħa (ara sezzjoni 4.2). Jekk kwalunkwe żieda fit-testijiet tal-fwied tkun assoċjata ma' sinjali kliniċi jew sintomi ta' ħsara fil-fwied, eż. suffeġra, il-kura b'Ofev għandha titwaqqaf b'mod permanenti. Kawżi alternattivi ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied għandhom jiġu investigati.

Pazjenti b'piż tal-ġisem baxx (< 65 kg), pazjenti Asjatiċi u nisa, għandhom riskju oġġla ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied. L-esponiment għal nintedanib żdied b'mod lineari mal-età tal-pazjent, li jista' jirriżulta wkoll f'riskju oġġla li jiżviluppaw żidiet fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Monitoraġġ mill-qrib hu rakkomandat f'pazjenti li jkollhom dawn il-fatturi ta' riskju.

##### Funzjoni renali

Każijiet ta' indeboliment/insuffiċjenza renali, f'xi każijiet b'riżultat fatali, ġew irrappurtati bl-użu ta' nintedanib (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati waqt it-terapija b'nintedanib, b'attenzjoni partikolari lil dawk il-pazjenti li juru fatturi ta' riskju għal indeboliment/insuffiċjenza renali. F'każ ta' indeboliment/insuffiċjenza renali, għandu jiġi kkunsidrat aġġustament tat-terapija (ara sezzjoni 4.2 Aġġustamenti fid-doża).

### Emorraġija

L-inibizzjoni tar-riċetturi tal-fatturi tat-tkabbir endoteljali (VEGFR) tista' tiġi assoċjata ma' riskju akbar ta' ħruġ ta' demm.

Pazjenti friskju magħruf ta' fsada, inklużi pazjenti bi predispożizzjoni li huma jkunu wirtu għal fsada jew pazjenti li jkunu qed jirċievu doża sħiħa ta' kura antikoagulattiva ma ġewx inklużi fil-provi kliniċi. Avvenimenti mhux serji u serji ta' fsada, li wħud minnhom kienu fatali ġew irrappurtati fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq (inkluż f'pazjenti li rċevew jew li ma rċevewx terapija antikoagulanti jew prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jikkawżaw fsada). Għalhekk, dawn il-pazjenti għandhom jiġu kkurati b'Ofev biss jekk il-benefiċċju mistenni huwa ikbar mir-riskju potenzjali.

### Avvenimenti tromboemboliċi arterjali

Pazjenti bi storja medika riċenti ta' infart mijokardijaku jew puplesija ġew esklużi mill-provi kliniċi. Fil-provi kliniċi, avvenimenti tromboemboliċi arterjali ġew irrappurtati b'mod mhux frekwenti (Ofev 2.5% kontra placebo 0.7% għal INPULSIS; Ofev 0.9% kontra placebo 0.9% għal INBUILD; Ofev 0.7% kontra placebo 0.7% għal SENCIS). Fil-provi INPULSIS, persentaġġ oghla ta' pazjenti kellhom infart mijokardijaku fil-grupp ta' Ofev (1.6%) meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (0.5%), filwaqt li l-avvenimenti avversi li jirriflettu mard iskemiku tal-qalb kienu bbilanċjati bejn il-grupp ta' Ofev u dak bi placebo. Fil-prova INBUILD, infart mijokardijaku kien osservat bi frekwenza baxxa: Ofev 0.9% kontra placebo 0.9%. Fil-prova SENCIS, infart mijokardijaku kien osservat bi frekwenza baxxa fil-grupp tal-placebo (0.7%) u ma kienx osservat fil-grupp ta' Ofev. Għandha tintuża kawtela meta jiġu kkurati pazjenti b'riskju kardjovaskulari oghla li jinkludi mard magħruf tal-arterja koronarja. L-interruzzjoni tal-kura għandha tiġi kkunsidata f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' iskemija mijokardijaka akuta.

### Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jippromwovu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jingħata Ofev, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

### Tromboemboliżmu venuż

Fil-provi kliniċi, ma kien osservat l-ebda riskju miżjud ta' tromboemboliżmu venuż fil-pazjenti kkurati b'nintedanib. Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni ta' nintedanib il-pazjenti jista' jkollhom riskju miżjud ta' avvenimenti tromboemboliċi.

### Perforazzjonijiet gastrointestinali u kolite iskemika

Fil-provi kliniċi, il-frekwenza ta' pazjenti b'perforazzjoni kienet sa 0.3% fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Minhabba l-mod kif jaħdem nintedanib, il-pazjenti jista' jkollhom riskju miżjud ta' perforazzjonijiet gastrointestinali. Każijiet ta' perforazzjonijiet gastrointestinali u każijiet ta' kolite iskemika, li wħud minnhom kienu fatali, kienu rrappurtati fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Kawtela partikulari trid tintuża meta tikkura pazjenti li kellhom operazzjoni addominali fil-passat, storja preċedenti ta' ulċerazzjoni peptika, mard divertikulari jew li jkunu qed jirċievu kortikosteroidi jew NSAIDs fl-istess waqt. Ofev għandu jinbenda biss mill-inqas 4 ġimgħat wara operazzjoni addominali. It-terapija b'Ofev għandha titwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li jiżviluppaw perforazzjoni gastrointestinali jew kolite iskemika. B'mod eċċezzjonali, Ofev jista' jerga' jinbenda wara li kolite iskemika tghaddi għal kollox u wara li ssir valutazzjoni b'attenzjoni tal-kondizzjoni tal-pazjent u ta' fatturi oħra ta' riskju.

### Żieda ta' proteina fl-awrina tal-medda nefrotika u mikroaġġjopatija trombotika

Wara t-tqegħid fis-suq ġie rrappurtat numru żgħir hafna ta' każijiet ta' żieda ta' proteina fl-awrina tal-medda nefrotika bi jew mingħajr indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi. Sejbiet istoloġiċi f'każijiet individwali kienu konsistenti ma' mikroaġġjopatija glomerulari bi jew mingħajr trombi fil-kliwi.

Kien osservat it-treġġiġh lura tas-sintomi wara li Ofev twaqqaf, f'xi każijiet b'żieda ta' proteina fl-awrina residwa.

F'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' sindrome nefrotiku għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-treatment.

Inibituri tal-passaġġ ta' VEGF ġew assoċjati ma' mikroanġjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*), inkluż numru żgħir hafna ta' rapporti ta' każijiet għal nintedanib. Jekk sejbiet tal-laboratorju jew kliniċi assoċjati ma' TMA jseħħu f'pazjent li jkun qed jirċievi nintedanib, it-treatment b'nintedanib għandu jitwaqqaf u għandha titlesta evalwazzjoni bir-reqqa għal TMA

#### Pressjoni għolja

L-għoti ta' Ofev jista' jgħolli l-pressjoni tad-demem. Il-pressjoni tad-demem sistematika għandha titkejjel perjodikament u skont kif ikun indikat klinikament.

#### Pressjoni pulmonari għolja

Data dwar l-użu ta' Ofev f'pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja hija limitata.

Pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja b'mod sinifikanti (indiċi kardijaku  $\leq 2$  L/min/m<sup>2</sup>, jew epoprostenol/treprostinil parenterali, jew insuffiċjenza sinifikanti tan-naħa tal-lemin tal-qalb) ġew esklużi mill-provi INBUILD u SENSICIS.

Ofev m'għandux jintuża f'pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja severa. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib f'pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja hafifa sa moderata.

#### Kumplikazzjoni fil-fejqan tal-feriti

Ma giet osservata l-ebda frekwenza miżjuda ta' indeboliment fil-fejqan tal-feriti fil-provi kliniċi. Ibbażat fuq il-mod kif jaħdem nintedanib jista' jfixxkel il-fejqan tal-feriti. Ma twettqu l-ebda studji ddedikati li investigaw l-effett ta' nintedanib fuq il-fejqan tal-feriti. Għalhekk, il-kura b'Ofev għandha tinbeda biss jew - f'każ ta' interruzzjoni perioperattiva - titkompla, ibbażat fuq gudiżżju kliniku ta' fejqan adegwat tal-feriti.

#### L-għoti flimkien ma' pirfenidone

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, it-treatment konkomitanti ta' nintedanib flimkien ma' pirfenidone kien investigat f'pazjenti b'IPF. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, m'hemmx evidenza ta' interazzjoni farmakokinetika rilevanti bejn mediċina u oħra bejn nintedanib u pirfenidone meta jingħataw flimkien (ara sezzjoni 5.2). Minhabba x-xebh fil-profilu ta' sigurtà għaž-żewġ prodotti mediċinali, jistgħu jkunu mistennija reazzjonijiet avversi addittivi, inklużi avvenimenti avversi gastrointestinali u epatici. Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' treatment konkomitanti b'pirfenidone għadu ma g'ieq stabbilit.

#### Effett fuq l-intervall tal-QT

L-ebda evidenza tat-titwil tal-QT ma g'ieq osservat għal nintedanib fil-programm ta' provi kliniċi (Sezzjoni 5.1). Billi xi inibituri oħrajn ta' tyrosine kinase huma magħrufa li jkollhom effett fuq il-QT, għandu jkun hemm kawtela meta nintedanib jingħata f'pazjenti li jistgħu jiżviluppaw titwil tal-QTc.

#### Reazzjoni allergika

Prodotti tad-dieta tas-sojja huma magħrufin li jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi li jinkludu anafilassi severa fil-persuni li jkollhom allergija għas-sojja. Pazjenti b'allergija ma għrufa għall-proteini tal-karawett, għandhom riskju akbar ta' reazzjonijiet severi għall-preparazzjonijiet tas-sojja.

### **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni**

#### P-glikoproteina (P-gp)

Nintedanib hu substrat ta' P-gp (ara sezzjoni 5.2). L-għoti flimkien mal-inibitur potenti ta' P-gp ketoconazole żied l-esponiment għal nintedanib b'1.61 darbiet ibbażat fuq l-AUC u 1.83 darbiet ibbażat fuq is-C<sub>max</sub> fi studju ddedikat dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra. Fi studju dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra bl-induttur potenti ta' P-gp rifampicin, l-esponiment għal nintedanib naqas għal 50.3% ibbażat fuq l-AUC u għal 60.3% ibbażat fuq is-C<sub>max</sub> mal-għoti flimkien ma' rifampicin meta mqabbel mal-għoti ta' nintedanib waħdu. Jekk jingħataw flimkien ma' Ofev, inibituri qawwijin ta' P-gp (eż. ketoconazole, erythromycin jew cyclosporine) jistgħu jżidu l-

esponiment għal nintedanib. F'każijiet bħal dawn, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għat-tollerabilità ta' nintedanib. L-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi jista' jkun jeħtieġ l-interruzzjoni, it-tnaqqis fid-doża, jew it-twaqqif tat-terapija b'Ofev (ara sezzjoni 4.2).

Indutturi potenti ta' P-gp (eż. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, u St. Johns Wort) jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal nintedanib. Għandha tiġi kkunsidrata l-għażla ta' prodott mediċinali konkomitanti ieħor b'ebda jew b'potenzjal żgħir ta' induzzjoni ta' P-gp.

#### Enzimi ta' ċitokrom (CYP)

Parti żgħira biss tal-bijotrasformazzjoni ta' nintedanib kienet tikkonsisti fil-passaġġi ta' CYP. Nintedanib u l-metaboliti tiegħu, il-free acid moiety BIBF 1202 u l-glucuronide BIBF 1202 tiegħu, ma inibixxewx jew ma induċewx enzimi ta' CYP fi studji prekliniċi (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, il-probabbiltà ta' interazzjonijiet bejn mediċina u oħra ma' nintedanib ibbażata fuq il-metaboliżmu ta' CYP hi kkunsidrata li hi baxxa.

#### L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali oħra

L-għoti ta' nintedanib flimkien ma' kontraċettivi ormonali orali ma bidilx il-farmakokinetika ta' kontraċettivi ormonali orali b'mod rilevanti (ara sezzjoni 5.2).

L-għoti ta' nintedanib flimkien ma' bosentan ma biddilx il-farmakokinetika ta' nintedanib (ara sezzjoni 5.2).

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fin-nisa

Nintedanib jista' jikkawża ħsara lill-fetu fil-bnedmin (ara sezzjoni 5.3). Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jirċievu l-kura b'Ofev u biex jużaw metodi kontraċettivi effettivi ħafna fil-bidu ta', waqt u sa mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Ofev. Nintedanib ma jaffettwax l-esponiment fil-plażma għal ethinylestradiol u levonorgestrel b'mod rilevanti (ara sezzjoni 5.2). L-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali orali tista' tkun kompromessa minn rimettar u/jew dijarea jew kondizzjonijiet oħra fejn l-assorbiment jista' jkun affettwat. Nisa li jieħdu kontraċettivi ormonali orali li jkollhom dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu avżati biex jużaw metodu ta' kontraċezzjoni effettiv ħafna alternattiv.

#### Tqala

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu ta' Ofev f'nisa tqal, iżda studji prekliniċi fl-annimali wrew effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva ta' din is-sustanza attiva (ara sezzjoni 5.3). Billi nintedanib jista' jikkawża ħsara lill-fetu fil-bnedmin ukoll, m'għandux jintuża waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3) u għandu jsir ittestjar għat-tqala qabel it-trattament b'Ofev u waqt it-trattament kif xieraq.

Pazjenti nisa għandhom jingħataw parir biex javżaw lit-tabib jew lill-ispizjar tagħhom jekk joħorġu tqal matul it-terapija b'Ofev.

Jekk il-pazjenta toħroġ tqala waqt li tkun qed tirċievi Ofev, it-trattament għandu jitwaqqaf u għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk nintedanib/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji ta' qabel l-użu kliniku wrew li ammonti żgħar ta' nintedanib u l-metaboliti tiegħu ( $\leq 0.5$  % tad-doża mogħtija) tnixxew fil-ħalib ta' firien li kienu qed ireddegħu. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż. It-treddigh għandu jieqaf waqt it-trattament b'Ofev.

#### Fertilità

Ibbażat fuq investigazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku, m'hemm l-ebda evidenza ta' indeboliment fil-fertilità tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3). Minn studji dwar it-tossiċità subkronika u kronika, ma hemm l-ebda prova li l-fertilità fil-firien nisa tiġi indebolita f'livell ta' esponiment sistematiku paragonabbli

ma' dak għad-doża massima rakkomandata għall-bniedem (MRHD) ta' 150 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.3).

#### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Ofev għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jiġu mwissija biex joqogħdu attenti waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni waqt il-kura b'Ofev.

#### **4.8 Effetti mhux mixtieqa**

##### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi provi kliniċi u matul l-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq, ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar frekwenti assoċjati mal-użu ta' nintedanib jinkludu dijarea, nawseja u rimettar, uġiġħ ta' żaqq, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż u żieda fl-enzimi tal-fwied.

Għall-immuniġġjar ta' reazzjonijiet avversi magħżula ara sezzjoni 4.4.

##### Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella 1 ta' hawn taħt tipprovdi sommarju tar-reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs, *adverse drug reactions*) skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi (SOC) MedDRA u l-kategorija ta' frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ( $\geq 1/10$ ), komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ), mhux komuni ( $\geq 1/1,000$  sa  $< 1/100$ ), rari ( $\geq 1/10,000$  sa  $< 1/1,000$ ), rari ħafna ( $< 1/10,000$ ), mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli).



**Tabella 1: Sommarju ta' ADRs skont il-kategorija ta' frekwenza**

<b>Frekwenza</b>			
<b>Klassi tas-Sistemi u tal- Organi</b> terminu ppreferut	<b>Fibrozi pulmonari idjopatika</b>	<b>ILDs kroniċi ohra li jikkawżaw fibrozi b'fenotip progressiv</b>	<b>Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika</b>
<b>Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika</b>			
Tromboċitopenija	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>			
Tnaqqis fil-piż	Komuni	Komuni	Komuni
Tnaqqis fl-aptit	Komuni	Komuni ħafna	Komuni
Deidratazzjoni	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
<b>Disturbi fil-qalb</b>			
Infart mijokardijaku	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
<b>Disturbi vaskulari</b>			
Fsada (ara sezzjoni 4.4)	Komuni	Komuni	Komuni
Pressjoni għolja	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Anewriżmi u dissezjonijiet tal-arterji	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>			
Dijarea	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Nawsja	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Ugħigh addominali	Komuni ħafna	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Rimettar	Komuni	Komuni ħafna	Komuni ħafna
Pankreatite	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Kolite	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marrara</b>			
Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina	Mhux komuni	Komuni	Mhux komuni
Żieda fl-enzimi tal-fwied	Komuni ħafna	Mhux komuni	Komuni ħafna
Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT)	Komuni	Mhux komuni	Komuni
Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST)	Komuni	Komuni	Komuni
Żieda fil-gamma glutamyl transferase (GGT)	Komuni	Komuni	Komuni
Iperbilirubinemija	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Żieda fl-alkaline phosphatase (ALKP) fid-demm	Mhux komuni	Komuni	Komuni
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>			
Raxx	Komuni	Komuni	Mhux komuni
Ħakk	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Alopeċja	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
<b>Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja</b>			
Insuffiċjenza tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4)	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa	Mhux komuni
Żieda ta' proteina fl-awrina	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>			
Ugħigh ta' ras	Komuni	Komuni	Komuni

## Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula

### *Dijarea*

Fi provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1), id-dijarea kienet l-aktar avveniment gastrointestinali rrapportat b'mod frekwenti. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-avveniment kellu intensità hafifa sa moderata. Aktar minn żewġ terzi tal-pazjenti li kellhom id-dijarea rrapportaw il-bidu ta' din diġà wara l-ewwel tliet xhur ta' kura. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-avvenimenti kienu mmanigġjati b'kura kontra d-dijarea, tnaqqis fid-doża jew twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.4). Deskrizzjoni qasira tal-avvenimenti ta' dijarea rrapportati fil-provi kliniċi hija elenkata fit-Tabella 2:

**Tabella 2: Id-dijarea fi provi kliniċi fuq medda ta' 52 ġimgha**

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Plaċebo	Ofev	Plaċebo	Ofev	Plaċebo	Ofev
Dijarea	18.4%	62.4%	23.9%	66.9%	31.6%	75.7%
Dijarea Severa	0.5%	3.3%	0.9%	2.4%	1.0%	4.2%
Dijarea li wasslet għal tnaqqis fid-doża ta' Ofev	0%	10.7%	0.9%	16.0%	1.0%	22.2%
Dijarea li wasslet għall-waqfien ta' Ofev	0.2%	4.4%	0.3%	5.7%	0.3%	6.9%

### *Żieda fl-enzimi tal-fwied*

Fil-provi INPULSIS, żidiet fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjoni 4.4) kienu rrapportati fi 13.6% kontra 2.6% tal-pazjenti ttrattati b'Ofev u plaċebo, rispettivament. Fil-prova INBUILD, żidiet fl-enzimi tal-fwied kienu rrapportati fi 22.6% kontra 5.7% tal-pazjenti ttrattati b'Ofev u plaċebo, rispettivament. Fil-prova SENSCIS, żidiet fl-enzimi tal-fwied kienu rrapportati fi 13.2% kontra 3.1% tal-pazjenti ttrattati b'Ofev u plaċebo, rispettivament. Iż-żidiet fl-enzimi tal-fwied kienu reversibbli u mhux assoċjati ma' mard tal-fwied evidenti klinikament.

Għal informazzjoni dwar popolazzjonijiet speċjali, miżuri rakkomandati u aġġustamenti fid-dożaġġ f'każ ta' dijarea u żidiet fl-enzimi tal-fwied, irreferi għal sezzjoni 4.4 u 4.2, rispettivament.

### *Fsada*

Fi provi kliniċi, il-frekwenza ta' pazjenti li kellhom fsada kienet kemmxejn ogħla f'pazjenti ttrattati b'Ofev jew kienet komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament (Ofev 10.3% kontra plaċebo 7.8% għal INPULSIS; Ofev 11.1% kontra plaċebo 12.7% għal INBUILD; Ofev 11.1% kontra plaċebo 8.3% għal SENSCIS). Epistassi mhux serja kienet l-aktar avveniment ta' fsada frekwenti rrapportat. Avvenimenti serji ta' fsada sehhew bi frekwenzi baxxi fiż-2 gruppi ta' trattament (Ofev 1.3% kontra plaċebo 1.4% għal INPULSIS; Ofev 0.9% kontra plaċebo 1.5% għal INBUILD; Ofev 1.4% kontra plaċebo 0.7% għal SENSCIS).

Avvenimenti ta' fsada ta' wara t-tqegħid fis-suq jinkludu iżda mhumiex limitati għas-sistemi tal-organi gastro-intestinali, respiratorji u nervuża ċentrali, bl-aktar frekwenti huma gastro-intestinali (ara sezzjoni 4.4).

### *Proteina fl-awrina*

Fi provi kliniċi, il-frekwenza ta' pazjenti li kellhom żieda ta' proteina fl-awrina kienet baxxa u komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament (Ofev 0.8% kontra plaċebo 0.5% għal INPULSIS; Ofev 1.5% kontra plaċebo 1.8% għal INBUILD; Ofev 1.0% kontra plaċebo 0.0% għal SENSCIS). Is-sindrome nefrotiku ma ġiex irrappurtat fi provi kliniċi. Wara t-tqegħid fis-suq ġie rrapportat numru żgħir hafna ta' każijiet ta' żieda ta' proteina fl-awrina tal-medda nefrotika bi jew mingħajr indeboliment tal-funzjoni tal-kliwi. Sejbiet istoloġiċi f'każijiet individwali kienu konsistenti ma' mikroangjopatija glomerulari bi jew mingħajr trombi fil-kliwi. Kien osservat it-treġġiġh lura tas-sintomi wara li Ofev twaqqaf, f'xi każijiet b'żieda ta' proteina fl-awrina residwa. F'pazjenti li

jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' sindrome nefrotiku għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V](#).

### **4.9 Doża eċċessiva**

M'hemm l-ebda antidot jew kura speċifika għal doża eċċessiva ta' Ofev. Żewġ pazjenti fil-programm tal-onkoloġija kellhom doża eċċessiva ta' massimu ta' 600 mg darbtejn kuljum sa tmint ijiem. Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' nintedanib, i.e. zieda fl-enzimi tal-fwied u sintomi gastrointestinali. Iż-żewġ pazjenti fiequ minn dawn ir-reazzjonijiet avversi. Fil-provi INPULSIS, pazjent wiehed kellu esponiment aċċidentali għal doża ta' 600 mg kuljum għal total ta' 21 ġurnata. Avveniment avvers mhux serju (nasofaringite) seħħ u ġie solvut matul il-perjodu meta nġhatat id-doża mhux korretta, bl-ebda feġġa ta' avvenimenti oħrajn irrapportati. Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-kura għandha tiġi interrotta u jinbdeu miżuri ġenerali ta' appoġġ kif support.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: *Sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal-kinase tal-proteini*, Kodiċi ATC: L01EX09

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nintedanib hu inibitur ta' tyrosine kinase ta' molekuli żgħar inklużi r-riċettur tal-fattur tat-tkabbir derivat mill-plejtlis (PDGFR)  $\alpha$  u  $\beta$  u tar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir fibroblast (FGFR) 1-3, u VEGFR 1-3. Barra minn hekk, nintedanib jinibixxi l-kinases Lck (tyrosine-protein kinase speċifika għall-limfoċiti), Lyn (tyrosine-protein kinase lyn), Src (proto-oncogene tyrosine-protein kinase src), u CSF1R (riċettur tal-fattur 1 li jstimula l-kolonji). Nintedanib jeħel b'mod kompetittiv mal-adenosine triphosphate (ATP) binding pocket ta' dawn il-kinases u jimblokka l-kaskati ta' senjalazzjoni intraċellulari, li ntwerew li huma involuti fil-patogenezi tat-tibdil mill-ġdid tat-tessut fibrotiku f'mard tal-interstizju tal-pulmun.

#### Effetti farmakodinamiċi

Fi studji *in vitro* bl-użu ta' ċelluli umani nintedanib intwera li jinibixxi proċessi maħsuba li huma involuti fil-bidu tal-patogenezi fibrotika, ir-reħa ta' medjaturi pro-fibrotiċi minn ċelluli monoċitiċi tad-demem periferali u l-polarizzazzjoni tal-makrofaġi għal makrofaġi attivati b'mod alternattiv. Nintedanib intwera li jinibixxi proċessi fundamentali fil-fibrozi tal-organi, il-proliferazzjoni u l-migrazzjoni tal-fibroblasti u t-trasformazzjoni għall-fenotip mijofibroblast attiv u s-sekrezzjoni tal-matriċi ekstraċellulari. Fi studji fuq l-annimali f'mudelli multipli ta' IPF, SSc/SSc-ILD, ILD assoċjata ma' artrite reumatoidje (RA, *rheumatoid arthritis*) u fibrozi f'organi oħra, nintedanib wera effetti anti-infjammatorji u effetti anti-fibrotiċi fil-pulmun, fil-ġilda, fil-qalb, fil-kliewi u fil-fwied. Nintedanib eżerċita wkoll attività vaskulari. Naqqas l-apoptosi taċ-ċelluli mikrovaskulari tal-endotelju tal-ġilda u naqqas l-immudellar vaskulari pulmonari mill-ġdid billi naqqas il-proliferazzjoni ta' ċelluli vaskulari tal-muskoli l-lixxi, il-ħxuna tal-ħitan tal-kanali pulmonari u l-persentaġġ ta' kanali pulmonari misduda.

## Effikaċja klinika u sigurtà

### *Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis)*

L-effikaċja klinika ta' nintedanib giet studjata f'pazjenti bil-IPF f'zewġ studji tal-Fażi III, randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi placebo b'disinn identiku (INPULSIS-1 (1199.32) u INPULSIS-2 (1199.34)). Pazjenti b'FVC fil-linja bażi mbassar ta' < 50% jew DLCO ikkoreġut għall-emoglobina ta' < 30% imbassar fil-linja bażi, ġew esklużi mill-provi. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 3:2 għall-kura b'Ofev 150 mg jew placebo darbtejn kuljum għal 52 ġimgħa.

Il-punt aħħari primarju kien ir-rata annwali ta' tnaqqis fil-kapaċità vitali sfurzata (FVC). Il-punti aħħarin sekondarji prinċipali kienu l-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-Kwestjonarju Respiratorju Saint George (SGRQ) wara 52 ġimgħa u ż-żmien sal-ewwel tahrix akut tal-IPF.

### *Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC*

Ir-rata annwali ta' tnaqqis tal-FVC (f'mL) tnaqqset b'mod sinifikanti fil-pazjenti li rċevew nintedanib meta mqabbla mal-pazjenti li rċevew placebo. L-effett tal-kura kien konsistenti fiż-żewġ provi. Ara Tabella 3 għar-riżultati tal-istudji individwali u raggruppati.

**Tabella 3: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-dejta raggrupjata tagħhom - sett ikkurat**

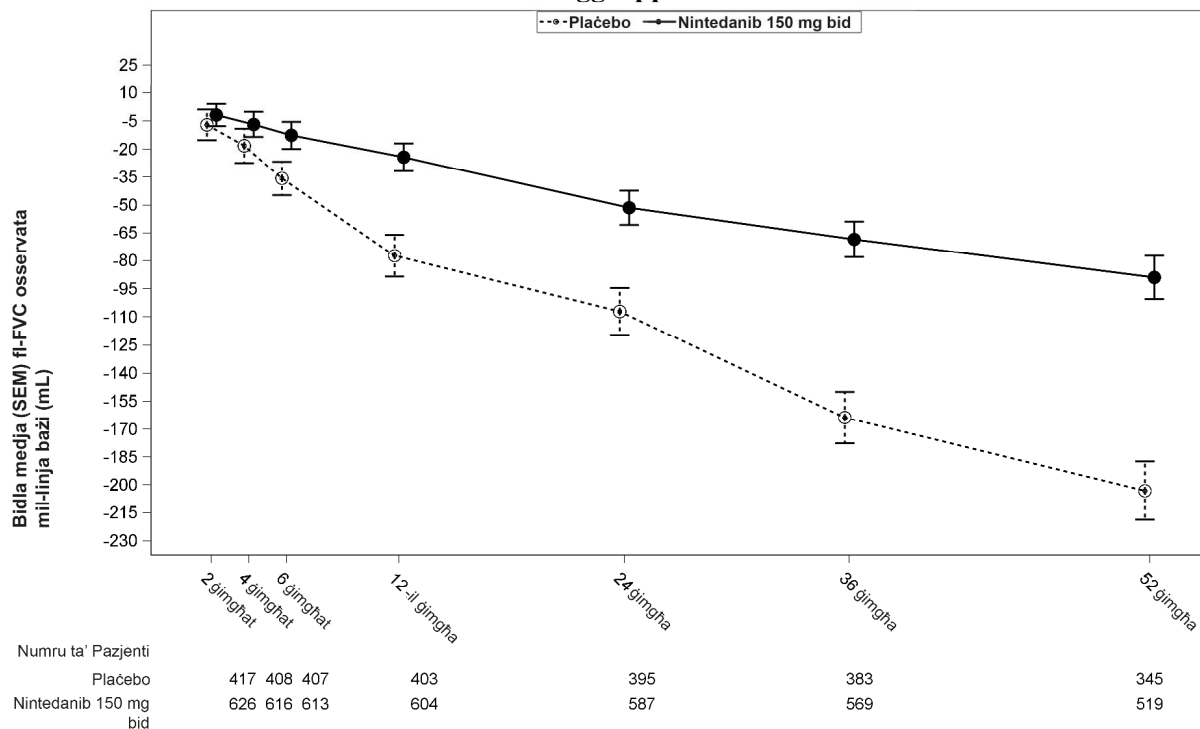
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura	
	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	204	309	219	329	423	638
Rata (SE) ta' tnaqqis fuq 52 ġimgħa	-239.9 (18.71)	-114.7 (15.33)	-207.3 (19.31)	-113.6 (15.73)	-223.5 (13.45)	-113.6 (10.98)
Paragun vs placebo						
Differenza <sup>1</sup>		125.3		93.7		109.9
95% CI		(77.7, 172.8)		(44.8, 142.7)		(75.9, 144.0)
valur p		< 0.0001		0.0002		< 0.0001

<sup>1</sup> Stima bbażata fuq mudell ta' rigressjoni ta' koeffiċjenti aleatorji.  
CI: intervall ta' fiduċja

F'analizi dwar is-sensittività li assumiet li f'pazjenti b'dejta nieqsa f'ġimgħa 52, it-tnaqqis f'FVC wara l-aħħar valur osservat se jkun l-istess bħal dak fil-pazjenti kollha fuq placebo, id-differenza agġustata fir-rata annwali ta' tnaqqis bejn nintedanib u l-placebo kienet ta' 113.9 mL/sena (95% CI 69.2, 158.5) f'INPULSIS-1 u 83.3 mL/sena (95% CI 37.6, 129.0) f'INPULSIS-2.

Ara Figura 1 għall-evoluzzjoni tal-bidla mil-linja bażi maż-żmien fiż-żewġ gruppi ta' kura, ibbażati fuq l-analizi miġbura tal-istudji INPULSIS-1 u INPULSIS-2.

**Figura 1: Bidla Medja (SEM) fl-FVC osservata mil-linja baži (mL) maż-żmien, studji INPULSIS-1 u INPULSIS-2 raggruppati**



bid = darbtejn kuljum

Analizi tar-rispons tal-FVC

Fiz-żewġ provi INPULSIS, il-proporzjon ta' rispons tal-FVC, iddefinit bħala pazjenti bi tnaqqis assolut fil-% FVC li kien imbassar li se jkun mhux aktar minn 5% (livell limitu indikattiv tar-riskju miżjud ta' mortalità fl-IPF), kien ferm oġhla fil-grupp ikkurat b'nintedanib meta mqabbel mal-placebo. Riżultati simili kienu osservati fl-analizi li użat livell limitu konservattiv ta' 10%. Ara Tabella 4 għar-riżultati tal-istudji individwali u ggruppjati.

**Tabella 4: Proporzjon ta' rispons tal-FVC f'gimghat 52 fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-dejta raggrupata tagħhom - sett ikkurat**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura	
	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	204	309	219	329	423	638
<b>livell limitu ta' 5%</b>						
Numru (%) ta' rispons tal-FVC <sup>1</sup>	78 (38.2)	163 (52.8)	86 (39.3)	175 (53.2)	164 (38.8)	338 (53.0)
Paragun vs plaċebo						
Proporzjon tal-probabilità		1.85		1.79		1.84
95% CI		(1.28, 2.66)		(1.26, 2.55)		(1.43, 2.36)
valur p <sup>2</sup>		0.0010		0.0011		< 0.0001
<b>livell limitu ta' 10%</b>						
Numru (%) ta' rispons tal-FVC <sup>1</sup>	116 (56.9)	218 (70.6)	140 (63.9)	229 (69.6)	256 (60.5)	447 (70.1)
Paragun vs plaċebo						
Proporzjon tal-probabilità		1.91		1.29		1.58
95% CI		(1.32, 2.79)		(0.89, 1.86)		(1.21, 2.05)
valur p <sup>2</sup>		0.0007		0.1833		0.0007

<sup>1</sup>Il-pazjenti li kellhom rispons kienu dawk bl-ebda tnaqqis assolut akbar minn 5% jew akbar minn 10% fil-% FVC imbassar, skont il-livell limitu u b'evalwazzjoni tal-FVC f'gimghat 52.

<sup>2</sup>Ibbażat fuq rigressjoni loġistika.

***Żmien għall-progressjoni (tnaqqis assolut ta' ≥ 10% fl-FVC % imbassar jew mewt)***

Fiz-żewġ provi INPULSIS, ir-riskju ta' progressjoni tnaqqas b'mod statistikament sinifikanti għal pazjenti kkurati b'nintedanib meta mqabbel mal-plaċebo. Fl-analiżi miġbura, l-HR kien ta' 0.60 li jindika tnaqqis ta' 40% fir-riskju ta' progressjoni għal pazjenti kkurati b'nintedanib meta mqabbel mal-plaċebo.

**Tabella 5: Frekwenza ta' pazjenti bi tnaqqis assolut ta'  $\geq 10\%$  fl-FVC % imbassar jew mewt fuq 52 ġimgħa u ż-żmien sal-progressjoni fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-dejta raggrupjata tagħhom - sett ikkurat**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura	
	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru friskju	204	309	219	329	423	638
Pazjenti b'avvenimenti, N (%)	83 (40.7)	75 (24.3)	92 (42.0)	98 (29.8)	175 (41.4)	173 (27.1)
Paragun vs placebo <sup>1</sup>						
valur p <sup>2</sup>		0.0001		0.0054		< 0.0001
Proporzjon ta' periklu <sup>3</sup>		0.53		0.67		0.60
95% CI		(0.39, 0.72)		(0.51, 0.89)		(0.49, 0.74)

<sup>1</sup> Ibbażat fuq dejta miġbura sa 372 ġurnata (52 ġimgħa + margini ta' 7 ijiem).

<sup>2</sup> Ibbażat fuq Log-rank test.

<sup>3</sup> Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.

#### Bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali SGRQ f'ġimgħa 52

Fl-analiżi miġbura tal-provi INPULSIS, il-punteġġi SGRQ fil-linja bażi kienu ta' 39.51 fil-grupp ta' nintedanib u ta' 39.58 fil-grupp tal-placebo. Il-bidla medja stmata mil-linja bażi f'ġimgħa 52 fil-punteġġ totali SGRQ kienet iżgħar fil-grupp ikkurat b'nintedanib (3.53) milli fil-grupp ikkurat bi placebo (4.96), b'differenza bejn il-gruppi ta' kura ta' -1.43 (95% CI: -3.09, 0.23; p=0.0923). B'mod ġenerali, l-effett ta' nintedanib fuq il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa kif imkejla mill-punteġġ totali SGRQ huwa modest, li juri inqas deterjorament meta mqabbel ma' placebo.

#### Żmien sal-ewwel tahrax akut tal-IPF

Fl-analiżi miġbura tal-provi INPULSIS, kien osservat riskju numerikament iżjed baxx tal-ewwel tahrax akut fil-pazjenti li ngħataw nintedanib meta mqabbel ma' placebo. Ara Tabella 6 għar-riżultati tal-istudji individwali u gruppjati.

**Tabella 6: Frekwenza ta' pazjenti b'tahrix akut tal-IPF fuq 52 ġimgha u analiżi taż-żmien sal-ewwel tahrix ibbażata fuq avvenimenti rrapportati minn investigatur fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-dejta raggruppata tagħhom - sett ikkurat**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura	
	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru friskju	204	309	219	329	423	638
Pazjenti b'avvenimenti, N (%)	11 (5.4)	19 (6.1)	21 (9.6)	12 (3.6)	32 (7.6)	31 (4.9)
Paragun vs plaċebo <sup>1</sup>						
valur p <sup>2</sup>		0.6728		0.0050		0.0823
Proporzjon ta' periklu <sup>3</sup>		1.15		0.38		0.64
95% CI		(0.54, 2.42)		(0.19, 0.77)		(0.39, 1.05)

<sup>1</sup> Ibbażat fuq dejta miġbura sa 372 ġurnata (52 ġimgha + margini ta' 7 ijiem).

<sup>2</sup> Ibbażat fuq Log-rank test.

<sup>3</sup> Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.

F'analizi tas-sensittività speċifikata minn qabel, il-frekwenza ta' pazjenti li kellhom tal-anqas tahrix wiehed aġġudikat li seħħ fi żmien 52 ġimgha kienet aktar baxxa fil-grupp ikkurat b'nintedanib (1.9% tal-pazjenti) milli fil-grupp ikkurat bi plaċebo (5.7% tal-pazjenti). L-analiżi taż-żmien sal-avveniment tal-avvenimenti ta' tahrix aġġudikati bl-użu ta' dejta raggruppata tat proporzjon ta' periklu (HR) ta' 0.32 (95% CI 0.16, 0.65; p=0.0010).

#### Analiżi tas-sopravivenza

Fl-analiżi miġbura speċifikata minn qabel tad-dejta ta' sopravivenza tal-provi INPULSIS, il-mortalità ġenerali fuq 52 ġimgha kienet aktar baxxa fil-grupp ikkurat b'nintedanib (5.5%) milli fil-grupp ikkurat bi plaċebo (7.8%). L-analiżi taż-żmien sal-mewt irriżultat f'HR ta' 0.70 (95% CI 0.43, 1.12; p=0.1399). Ir-riżultati tal-punti aħħarin ta' sopravivenza kollha (bhall-mortalità matul il-kura u l-mortalità respiratorja) urew differenza numerika konsistenti favur nintedanib.

**Tabella 7: Mortalitá bil-kawzi kollha fuq 52 ġimgha fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-dejta raggruppata tagħhom - sett ikkurat**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura	
	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru friskju	204	309	219	329	423	638
Pazjenti b'avvenimenti, N (%)	13 (6.4)	13 (4.2)	20 (9.1)	22 (6.7)	33 (7.8)	35 (5.5)
Paragun vs plaċebo <sup>1</sup>						
valur p <sup>2</sup>		0.2880		0.2995		0.1399
Proporzjon ta' periklu <sup>3</sup>		0.63		0.74		0.70
95% CI		(0.29, 1.36)		(0.40, 1.35)		(0.43, 1.12)

<sup>1</sup> Ibbażat fuq dejta miġbura sa 372 ġurnata (52 ġimgha + margini ta' 7 ijiem).

<sup>2</sup> Ibbażat fuq Log-rank test.

<sup>3</sup> Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.



### Trattament fit-tul b'Ofev f'pazjenti b'IPF (INPULSIS-ON)

Prova ta' estensjoni *open-label* ta' Ofev inkludiet 734 pazjent b'IPF. Pazjenti li temmew il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimġha fi prova INPULSIS irċewew trattament *open-label* b'Ofev fil-prova ta' estensjoni INPULSIS-ON. Iż-żmien medjan ta' esponiment għal pazjenti ttrattati b'Ofev kemm fil-provi INPULSIS kif ukoll f'INPULSIS-ON kien ta' 44.7 xhur (medda 11.9 - 68.3). Il-punti finali esploratorji tal-effikaċja inkludew ir-rata annwali ta' tnaqqis fil-FVC fuq medda ta' 192 ġimġha li kienet -135.1 (5.8) mL/sena fil-pazjenti kollha ttrattati u kienu konsistenti mar-rata annwali ta' tnaqqis tal-FVC f'pazjenti ttrattati b'Ofev fil-provi ta' fażi III INPULSIS (-113.6 mL fis-sena). Il-profil ta' avvenimenti avversi ta' Ofev f'INPULSIS-ON kien konsistenti ma' dak fil-provi ta' fażi III INPULSIS.

### Pazjenti b'IPF b'indeboliment avanzat tal-funzjoni tal-pulmun (INSTAGE)

INSTAGE kienet prova klinika b'aktar minn ċentru wieħed, multinazzjonali, prospettiva, randomised, double-blind, bi grupp parallel f'pazjenti b'IPF b'indeboliment avanzat tal-funzjoni tal-pulmun (DLCO  $\leq$  35% ta' dak imbassar) li damet 24 ġimġha. 136 pazjent ġew ittrattati b'Ofev bhala monoterapija. Ir-rizultat tal-punt finali primarju wera tnaqqis tal-puntegġ totali tal-Kwestjonarju Respiratorju Saint Georges (SGRQ, *St Georges Respiratory Questionnaire*) b' -0.77 unità f' ġimġha W12, abbażi tal-bidla medja aġġustata mil-linja bażi. Paragun *post hoc* wera li t-tnaqqis fl-FVC f'dawn il-pazjenti kien konsistenti mat-tnaqqis fl-FVC f'pazjenti b'marda inqas avanzata u ttrattati b'Ofev fil-provi ta' fażi III INPULSIS.

Il-profil tas-sigurtà u t-tollerabilità ta' Ofev f'pazjenti b'IPF b'indeboliment avanzat tal-funzjoni tal-pulmun kien konsistenti ma' dak osservat fil-provi ta' fażi III INPULSIS.

### Data addizzjonali mill-prova ta' fażi IV INJOURNEY b'Ofev 150 mg darbtejn kuljum u zieda ta' pirfenidone

Trattament konkomitanti b'nintedanib u pirfenidone ġie investigat fi prova esploratorja, *open-label* u randomised ta' nintedanib 150 mg darbtejn kuljum flimkien ma' zieda ta' pirfenidone (ittitrat għal 801 mg tliet darbtejn kuljum) meta mqabbel ma' nintedanib 150 mg darbtejn kuljum waħdu f'105 pazjenti randomised għal 12-il ġimġha. Il-punt aħhari primarju kien il-perċentwali ta' pazjenti b'avvenimenti avversi gastrointestinali mil-linja bażi sa ġimġha 12. Avvenimenti avversi gastrointestinali kienu frekwenti u konformi mal-profil ta' sigurtà stabbilit ta' kull komponent. Dijarea, dardir u rimettar kienu l-aktar avvenimenti avversi frekwenti rrapportati f'pazjenti, ittrattati b'pirfenidone miżjud ma' nintedanib kontra nintedanib waħdu, rispettivament. Bidliet assoluti medji (SE) mil-linja bażi f'FVC f' ġimġha 12 kienu -13.3 (17.4) mL f'pazjenti ttrattati b'nintedanib flimkien ma' zieda ta' pirfenidone (n=48) meta mqabbel ma' -40.9 (31.4) mL f'pazjenti ttrattati b'nintedanib waħdu (n=44).

### Mard kroniku iehor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv

L-effikaċja klinika ta' Ofev kienet studjata f'pazjenti b'ILDs kroniċi ohra li jikkawżaw fibrozi b'fenotip progressiv fi prova ta' fażi III *double-blind*, randomizzata, ikkontrollata bil-plaċebo (INBUILD). Pazjenti b'IPF kienu esklużi. Pazjenti b'dijanjosji klinika ta'ILD kronika li tikkawża fibrozi ġew magħzula jekk kellhom fibrozi rilevanti (karatteristiċi fibrotiċi akbar minn 10%) fuq HRCT u pprezentaw b'sinjali kliniċi ta' progressjoni (definita bhala tnaqqis fl-FVC ta'  $\geq$  10%, tnaqqis fl-FVC ta'  $\geq$  5% u  $<$  10% b'sintomi jew immaġini li sejrjn għall-aġħar, jew sintomi li sejrjn għall-aġħar u immaġini li sejrjn għall-aġħar kollha fl-24 xahar ta' qabel l-evalwazzjoni). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom FVC ta' akbar minn jew ugwali għal 45% ta' dak imbassar u DLCO minn 30% sa inqas minn 80% ta' dak imbassar. Kien meħtieġ li l-pazjenti jkollhom progressjoni minkejja mmanigġjar meqjus xieraq fil-prattika klinika għall-ILD rilevanti tal-pazjent.

Total ta' 663 pazjent kienu randomizzati fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu Ofev 150 mg bid jew plaċebo li jaqbel miegħu għal mill-anqas 52 ġimġha. L-esponiment medjan għal Ofev matul il-prova kollha kien ta' 17.4 xhur u l-esponiment medju għal Ofev matul il-prova kollha kien ta' 15.6 xhur. Randomizzazzjoni kienet stratifikata abbażi tad-disinn fibrotiku ta' HRCT kif evalwat minn interpretaturi ċentrali. Kienu randomizzati 412-il pazjent li kellhom HRCT b'disinn fibrotiku simili għal dak ta' pulmonite tal-interstizju tas-soltu (UIP, *usual interstitial pneumonia*) u 251 pazjent

b’disinni fibrotiċi oħra ta’ HRCT. Kien hemm 2 popolazzjonijiet ko-primarji definiti mill-analiżi f’din il-prova: il-pazjenti kollha (il-popolazzjoni globali) u l-pazjenti b’HRCT b’disinn fibrotiku simili għal UIP. Pazjenti b’disinni fibrotiċi oħra ta’ HRCT irrappreżentaw il-popolazzjoni ‘kumplimentari’.

Il-punt finali primarju kien ir-rata annwali ta’ tnaqqis fil-kapaċità vitali sfurzata (FVC, *forced vital capacity*) (f’ $\text{mL}$ ) fuq medda ta’ 52 ġimgħa. Il-punti finali sekondarji ewlenin kienu l-bidla assoluta mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-Kwestjonarju dwar Mard tal-Interstizju tal-Pulmun fil-Qosor ta’ King (K-BILD, *King’s Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*) f’ ġimgħa 52, żmien sal-ewwel rikaduta akuta ta’ ILD jew mewt fuq medda ta’ 52 ġimgħa, u ż-żmien sal-mewt fuq medda ta’ 52 ġimgħa.

Il-pazjenti kellhom età medja (devjazzjoni standard [SD, *standard deviation*, Min-Max]) ta’ 65.8 (9.8, 27-87) snin u persentaġġ imbassar medju ta’ FVC ta’ 69.0% (15.6, 42-137). Id-dijanjosi klinika ta’ ILD sottostanti fi gruppi rappreżentati fil-prova kienu pulmonite kkawżata minn sensitività eċċessiva (26.1%), ILDs awtoimmuni (25.6%), pulmonite tal-interstizju idjopatika mhux speċifikata (18.9%), pulmonite tal-interstizju idjopatika li ma tistax tiġi kklassifikata (17.2%), u ILDs oħra (12.2%).

Il-prova INBUILD ma ġietx iddisinjata jew magħmula biex tipprovdi evidenza tal-benefiċċju ta’ nintedanib f’sottogruppi dijanjostiċi speċifiċi. Ġew murija effetti konsistenti f’sottogruppi abbażi tad-dijanjosi ta’ ILD. L-esperjenza b’nintedanib f’ILDs progressivi li jikkawżaw fibrozi rari hafna hi limitata.

#### Rata annwali ta’ tnaqqis fl-FVC

Ir-rata annwali ta’ tnaqqis fl-FVC (f’ $\text{mL}$ ) fuq medda ta’ 52 ġimgħa kienet imnaqqsa b’mod sinifikanti b’107.0 mL f’pazjenti li kienu qed jirċievu Ofev meta mqabbla ma’ pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (Tabella 8) li tikkorrispondi għal effett tat-ttrattament relattiv ta’ 57.0%.

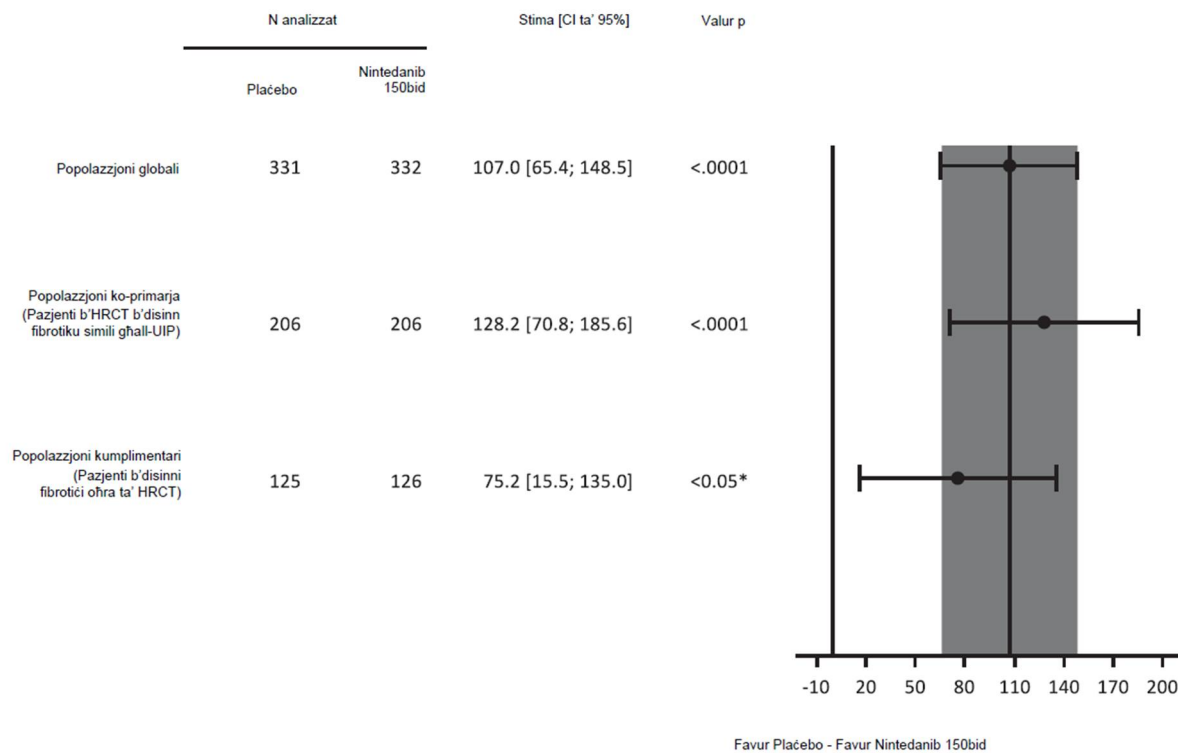
**Tabella 8: Rata annwali ta’ tnaqqis fl-FVC (mL) fuq medda ta’ 52 ġimgħa**

	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta’ pazjenti analizzati	331	332
Rata <sup>1</sup> (SE) ta’ tnaqqis fuq medda ta’ 52 ġimgħa	-187.8 (14.8)	-80.8 (15.1)
Paragun kontra placebo		
Differenza <sup>1</sup>		107.0
CI ta’ 95%		(65.4, 148.5)
Valur p		< 0.0001

<sup>1</sup>Abbażi ta’ rigressjoni koeffiċjenti każwali b’effetti kategoriċi fissi tat-ttrattament, disinn ta’ HRCT, effetti kontinwi fissi taż-żmien, FVC fil-linja bażi [mL], u inklużi interazzjonijiet tat-ttrattament maż-żmien u fil-linja bażi maż-żmien

Ġew osservati riżultati simili fil-popolazzjoni ko-primarja ta’ pazjenti b’HRCT b’disinn fibrotiku simili għall-UIP. L-effett tat-ttrattament kien konsistenti fil-popolazzjoni kumplimentari ta’ pazjenti b’disinni fibrotiċi oħra ta’ HRCT (valur p tal-interazzjoni 0.2268) (Figura 2).

**Figura 2 Forest plot tar-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fuq medda ta' 52 ġimgha fil-popolazzjonijiet tal-pazjenti**



Differenza bejn Nintedanib 150bid – Plaċebo fir-rata aġġustata ta' tnaqqis fl-FVC [mL] fuq medda ta' 52 ġimgha u intervall ta' kunfidenza ta' 95%

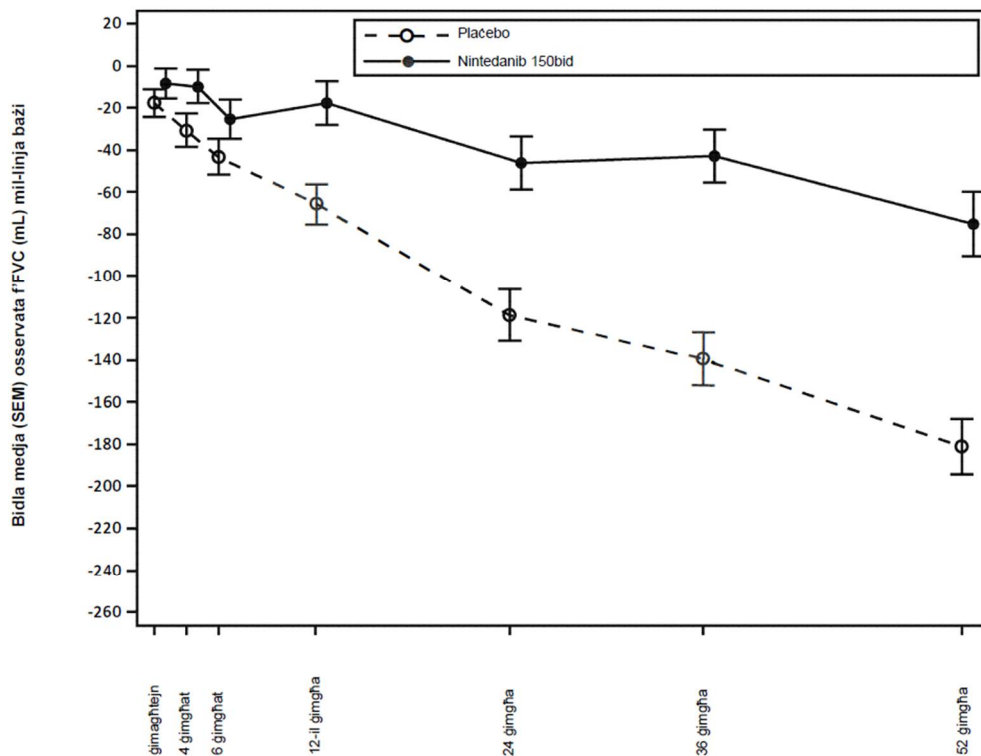
\* valur p nominali (p=0.014)

bid = darbtejn kuljum

Ir-riżultati tal-effett ta' Ofev fit-tnaqqis tar-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC kienu kkonfermati mill-analiżi tas-sensittività kollha speċifikati minn qabel u ġew osservati riżultati konsistenti fis-sottogruppi tal-effikaċja speċifikati minn qabel: sess, grupp ta' età, razza, FVC % imbassra fil-linja bażi, u dijanjosi ta' ILD klinika oriġinali sottostanti fil-gruppi.

Figura 3 turi l-evoluzzjoni tal-bidla fl-FVC mil-linja bażi maż-żmien fil-gruppi ta' trattament.

**Figura 3 Bidla medja (SEM) osservata f'FVC mil-linja baži (mL) fuq medda ta' 52 ġimgha**



Numru ta' pazjenti	1 <sup>o</sup> ġimgha			4 <sup>o</sup> ġimgha			6 <sup>o</sup> ġimgha			12 <sup>o</sup> ġimgha			24 <sup>o</sup> ġimgha			36 <sup>o</sup> ġimgha			52 <sup>o</sup> ġimgha		
Placebo	325	326	325	320	311	298	296	274	314	314	298	296	274	296	274	296	274	296	274	296	274
Nintedanib 150bid	326	320	322	314	298	285	285	265	314	298	285	285	265	285	265	285	265	285	265	285	265

bid = darbtejn kuljum

Barra minn hekk, effetti favorevoli ta' Ofev kienu osservati fil-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja baži fl-FVC % imbassra f' ġimgha 52. Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja baži sa ġimgha 52 fl-FVC % imbassra kienet inqas fil-grupp ta' nintedanib (-2.62%) milli fil-grupp tal-placebo (-5.86%). Id-differenza medja aġġustata bejn il-gruppi ta' trattament kienet ta' 3.24 (CI ta' 95%: 2.09, 4.40, p nominali <0.0001).

Analiżi ta' pazjenti b'rispons tal-FVC

Il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons tal-FVC, definiti bhala pazjenti bi tnaqqis relattiv fl-FVC % imbassra ta' mhux aktar minn 5%, kien oghla fil-grupp ta' Ofev meta mqabbel ma' placebo. Rizultati simili ġew osservati fl-analiżi bl-użu ta' limitu ta' 10% (Tabella 9).

**Tabella 9: Proporzjon ta' pazjenti b'rispons tal-FVC wara 52 ġimgħa f'INBUILD**

	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	331	332
<b>Limitu ta' 5%</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons tal-FVC <sup>1</sup>	104 (31.4)	158 (47.6)
Paragun kontra plaċebo		
Proporzjon tal-probabilità <sup>2</sup>		2.01
CI ta' 95%		(1.46, 2.76)
Valur p nominali		< 0.0001
<b>Limitu ta' 10%</b>		
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons ta l-FVC <sup>1</sup>	169 (51.1)	197 (59.3)
Paragun kontra plaċebo		
Proporzjon tal-probabilità <sup>2</sup>		1.42
CI ta' 95%		(1.04, 1.94)
Valur p nominali		0.0268

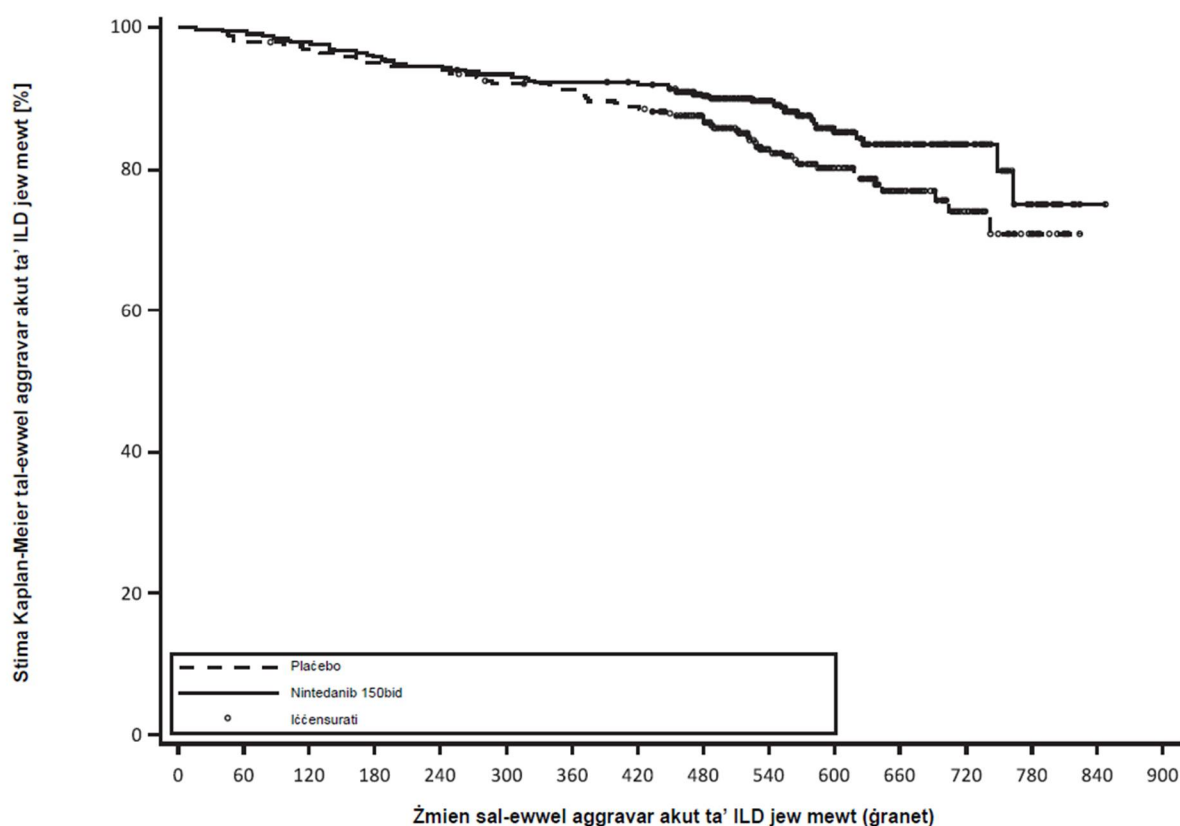
<sup>1</sup>Il-pazjenti li rrispondew huma daww li ma' kellhom l-ebda tnaqqis relattiv ta' aktar minn 5% jew ta' aktar minn 10% fl-FVC % imbassar, skont il-limitu u b'evalwazzjoni ta' FVC f' ġimgħa 52 (pazjenti b'*data* nieqsa f' ġimgħa 52 kienu meqjusa bħala li ma rrispondewx).

<sup>2</sup>Abbażi ta' mudell ta' rigressjoni logistika b'FVC% imbassar fil-linja bażi bħala kovarjat kontinwu u disinn ta' HRCT bħala kovarjat binarju

*Żmien sal-ewwel aggravar akut ta'ILD jew mewt*

Matul il-prova kollha, il-proporzjon ta' pazjenti b'mill-inqas avveniment wiehed tal-ewwel aggravar akut ta' ILD jew mewt kien ta' 13.9% fil-grupp ta' Ofev u ta' 19.6% fil-grupp tal-plaċebo. L-HR kien ta' 0.67 (CI ta' 95%: 0.46, 0.98; p nominali=0.0387), li jindika tnaqqis ta' 33% fir-riskju tal-ewwel aggravar akut ta' ILD jew mewt f'pazjenti li kienu qed jirċievu Ofev meta mqabbla ma' plaċebo (Figura 4).

**Figura 4** Kaplan–Meier plot taż-żmien sal-ewwel aggravar akut ta’ ILD jew mewt matul il-prova kollha



Numru friskju	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900
Placebo	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0
Nintedanib 150bid	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0

bid = darbtejn kuljum

Analizi tas-sopravivenza

Ir-riskju ta’ mewt kien inqas fil-grupp ta’ Ofev meta mqabbel mal-grupp tal-plaċebo. L-HR kien ta’ 0.78 (CI ta’ 95%: 0.50, 1.21; p nominali=0.2594), li jindika tnaqqis ta’ 22% fir-riskju ta’ mewt f’pazjenti li jiehdu Ofev meta mqabbel ma’ plaċebo.

Żmien għall-progressjoni (tnaqqis assolut ta’ ≥ 10% fl-FVC % imbassar) jew mewt

Fil-prova INBUILD, ir-riskju ta’ progressjoni (tnaqqis assolut ta’ ≥ 10% fl-FVC % imbassar) jew mewt kien imnaqqas għal pazjenti ttrattati b’Ofev. Il-proporzjon ta’ pazjenti b’avveniment kien ta’ 40.4% fil-grupp ta’ Ofev u ta’ 54.7% fil-grupp tal-plaċebo. L-HR kien ta’ 0.66 (CI ta’ 95%: 0.53, 0.83; p = 0.0003), li jindika tnaqqis ta’ 34% fir-riskju ta’ progressjoni (tnaqqis assolut ta’ ≥ 10% fl-FVC % imbassar) jew mewt f’pazjenti li jirċievu Ofev meta mqabbel ma’ plaċebo.

Kwalità tal-hajja

Il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi fil-punteġġ totali K-BILD f’gimġha 52 kien ta’ -0.79 unità fil-grupp tal-plaċebo u ta’ 0.55 fil-grupp ta’ Ofev. Id-differenza bejn il-gruppi ta’ trattament kienet ta’ 1.34 (CI ta’ 95%: -0.31, 2.98; p nominali=0.1115).

Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja bażi fil-punteġġ tas-sintomi ta’ Għajxien bil-Fibrożi Pulmonari (L-PF, *Living with Pulmonary Fibrosis*) fid-dominju ta’ qtugħ ta’ nifs f’gimġha 52 kienet ta’ 4.28 fil-grupp ta’ Ofev meta mqabbel ma’ 7.81 fil-grupp tal-plaċebo. Id-differenza medja aġġustata bejn il-gruppi favur Ofev kienet ta’ -3.53 (CI ta’ 95%: -6.14, -0.92; p nominali=0.0081). Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja bażi fil-punteġġ tas-sintomi ta’ L-PF fid-dominju ta’ soġhla f’gimġha 52 kienet ta’ -1.84 fil-grupp Ofev meta mqabbel ma’ 4.25 fil-grupp tal-plaċebo. Id-differenza

medja aġġustata bejn il-gruppi favur Ofev kienet ta' -6.09 (CI ta' 95%: -9.65, -2.53; p nominali=0.0008).

*Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD)*

L-effikaċja klinika ta' Ofev giet studjata f'pazjenti b'SSc-ILD fi prova ta' fażi III, *double-blind*, randomizzata, ikkontrollata bi placebo (SENSCIS). Il-pazjenti ġew iddijanostikati b'SSc-ILD abbażi tal-kriterji tal-klassifikazzjoni tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija / Soċjetà Ewropea Kontra r-Rewmatizmu tal-2013 għal SSc u skan *high resolution computed tomography* (HRCT) tas-sider li twettaq fit-12-il xahar preċedenti. Total ta' 580 pazjent intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu Ofev 150 mg bid jew placebo li jikkorrispondi għal tal-anqas 52 ġimgha, li minnhom 576 pazjent ġew ittrattati. Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata skont l-istat tal-antikorpi antitopoisomerase (ATA, *antitopoisomerase antibody status*). Pazjenti individwali baqgħu fuq it-trattament tal-prova blinded sa 100 ġimgha (esponiment medjan għal Ofev 15.4 xhur; esponiment medju għal Ofev 14.5 xhur).

Il-punt finali primarju kien ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC fuq medda ta' 52 ġimgha. Il-punti finali sekondarji ewlenin kienu bidla assoluta mil-linja bażi fil-Punteġġ modifikat Rodnan tal-Ġilda (mRSS, *modified Rodnan Skin Score*) f'ġimgha 52 u l-bidla assoluta mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-Kwestjonarju dwar ir-Respirazzjoni ta' Saint George (SGRQ, *Saint George's Respiratory Questionnaire*) f'ġimgha 52.

Fil-popolazzjoni globali, 75.2% tal-pazjenti kienu nisa. L-età medja (devjazzjoni standard [SD, Min-Mass]) kienet ta' 54.0 (12.2, 20-79) sena. B'mod globali, 51.9% tal-pazjenti kellhom sklerozi sistemika (SSc, *systemic sclerosis*) mifruxa tal-ġilda u 48.1% kellhom SSc limitata tal-ġilda. Iż-żmien medju (SD) mill-ewwel bidu ta' sintomu mhux ta' Raynaud kien ta' 3.49 (1.7) snin. 49.0% tal-pazjenti kienu fuq terapija stabbli b'mycophenolate fil-linja bażi (46.5% mycophenolate mofetil, 1.9% mycophenolate sodium, 0.5% mycophenolic acid). Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti b'mycophenolate jew minghajru fil-linja bażi kien komparabbli.

Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC

Ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fuq 52 ġimgha giet imnaqqsa b'mod sinifikanti b'41.0 mL f'pazjenti li kienu qed jirċievu Ofev meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (Tabella 10) li tikkorrispondi għal effett relattiv tat-trattament ta' 43.8%.

**Tabella 10: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fuq 52 ġimgha**

	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	288	287
Rata <sup>1</sup> (SE) ta' tnaqqis fuq 52 ġimgha	-93.3 (13.5)	-52.4 (13.8)
Paragun vs placebo		
Differenza <sup>1</sup>		41.0
CI ta' 95%		(2.9, 79.0)
Valur p		<0.05

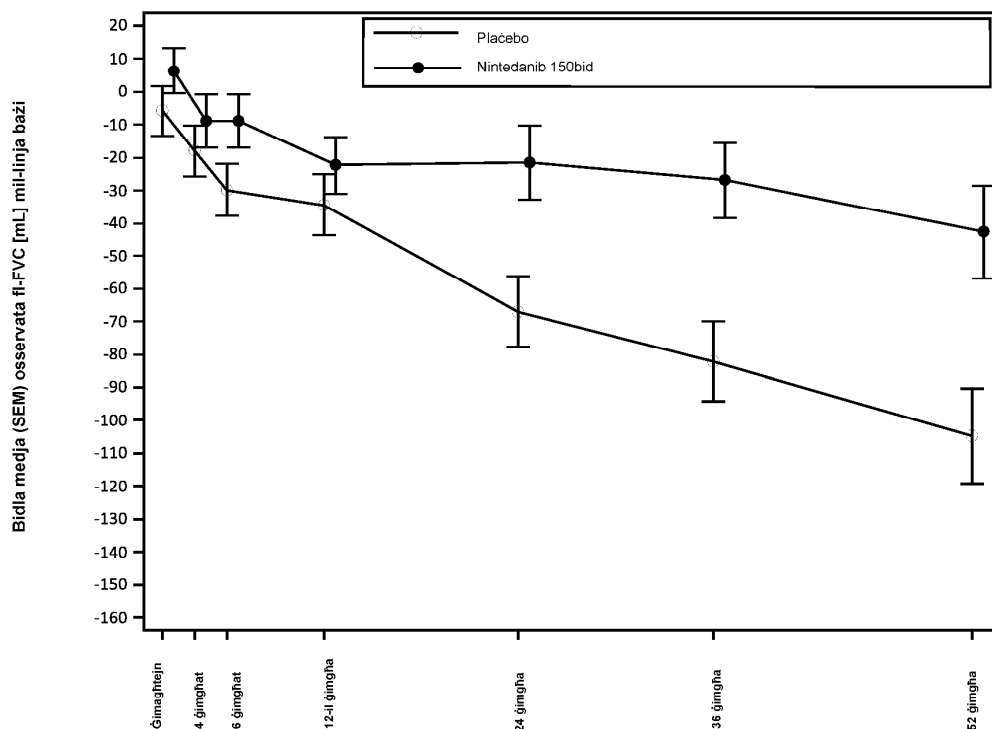
<sup>1</sup>Ibbażata fuq rigressjoni tal-koeffiċjent każwali b'effetti kategorici fissi tat-trattament, status ta' ATA, sess, effetti kontinwi fissi ta' żmien, FVC fil-linja bażi [mL], età, tul, u inklużi interazzjonijiet tat-trattament maż-żmien u tal-linja bażi maż-żmien. Ġie inkluż effett każwali għall-interċezzjoni u ż-żmien speċifiku għall-pazjent. Żbalji fil-pazjent ġew immudellati minn matriċi mhux strutturata ta' *variance-covariance*. Il-varjabilità bejn individwu u iehor kienet immudellata minn matriċi ta' komponenti ta' *variance covariance*.

L-effett ta' Ofev biex inaqqas ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC kien simili matul l-analizzijiet tas-sensittività speċifikati minn qabel u ma kienet osservata l-ebda eterogeneità f'sottogruppi speċifikati minn qabel (eż. skont l-età, is-sess, u użu ta' mycophenolate).

Barra minn hekk, effetti simili ġew osservati f'punti finali oħra tal-funzjoni tal-pulmun, eż. bidla assoluta mil-linja bażi fl-FVC f'mL f'gimgha 52 (Figura 5 u Tabella 11) u rata ta' tnaqqis fl-FVC f'% imbassar fuq medda ta' 52 gimgha (Tabella 12) li jipprovdu aktar provi tal-effetti ta' Ofev fuq it-tnaqqis tal-progressjoni ta' SSc-ILD. Barra minn hekk, inqas pazjenti fil-grupp ta' Ofev kellhom tnaqqis assolut fl-FVC ta' > 5% imbassar (20.6% fil-grupp ta' Ofev vs. 28.5% fil-grupp tal-placebo, OR=0.65, p=0.0287). It-tnaqqis relattiv fl-FVC f'mL ta' > 10% kien komparabbli bejn iż-żewġ gruppi (16.7% fil-grupp ta' Ofev vs. 18.1% fil-grupp tal-placebo, OR=0.91, p=0.6842). F'dawn l-analizzijiet, valuri ta' FVC nieqsa f'gimgha 52 ġew attribwiti bl-aġħar valur tal-pazjent waqt it-ttrattament.

Analizi esploratorja ta' *data* sa 100 gimgha (tul massimu tat-ttrattament f'SENSCIS) tissuggerixxi li l-effett ta' Ofev waqt it-ttrattament fuq it-tnaqqis tal-progressjoni ta' SSc-ILD jipersisti aktar minn 52 gimgha.

**Figura 5: Bidla medja (SEM) osservata fl-FVC mil-linja bażi (mL) fuq 52 gimgha**



Numru ta' pazjenti	0	4	6	12-il	24	36	52
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanib 150bid	283	281	273	278	265	262	241

bid = darbtejn kuljum



**Tabella 11: Bidla assoluta fl-FVC (mL) mil-linja baži f'gimgha 52**

	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	288	288
Medja (SD) fil-Linja Baži	2,541.0 (815.5)	2,458.5 (735.9)
Bidla medja <sup>1</sup> (SE) mil-linja baži f'gimgha 52	-101.0 (13.6)	-54.6 (13.9)
Paragun vs plaċebo		
Medja <sup>1</sup>		46.4
CI ta' 95%		(8.1, 84.7)
Valur p		<0.05

<sup>1</sup>Ibbażata fuq Mudell Imħallat għal Kejl Ripetut (MMRM, *Mixed Model for Repeated Measures*), b'effetti kategorici fissi tal-istat ta' ATA, vista, interazzjoni tat-trattament skont il-vista, età, sess u tul fl-interazzjoni tal-linja baži skont il-vista. Il-vista kienet il-kejl ripetut. Żbalji fil-pazjent ġew immudellati minn struttura mhux strutturata *variance-covariance*. Il-medja aġġustata kienet ibbażata fuq il-pazjenti kollha analizzati fil-mudell (mhux biss pazjenti b'linja baži u kejl f'gimgha 52).

**Tabella 12: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (% imbassra) fuq 52 ġimgha**

	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	288	287
Rata <sup>1</sup> (SE) ta' tnaqqis fuq 52 ġimgha	-2.6 (0.4)	-1.4 (0.4)
Paragun vs plaċebo		
Differenza <sup>1</sup>		1.15
CI ta' 95%		(0.09, 2.21)
Valur p		<0.05

<sup>1</sup>Ibbażata fuq rigressjoni tal-koefċijenti każwali b'effetti kategorici fissi tat-trattament, status ta' ATA, effetti kontinwi fissi ta' żmien, FVC fil-linja baži [% imbassra], u inkluzi interazzjonijiet tat-trattament maż-żmien u tal-linja baži maż-żmien. Ġie inkluzi effett każwali għall-intercezzjoni u ż-żmien speċifiċi għall-pazjent. Żbalji fil-pazjent ġew immudellati minn matrici mhux strukturata ta' *variance-covariance*. Il-varjabilità bejn individwu u iehor kienet immudellata minn matrici b'komponenti ta' *variance variance-covariance*.

#### *Bidla mil-linja baži fil-Puntegġ Modifikat Rodnan tal-Ġilda (mRSS, modified Rodnan Skin Score) f'gimgha 52*

Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja baži f'mRSS f'gimgha 52 kienet komparabbli bejn il-grupp ta' Ofev (-2.17 (CI ta' 95% -2.69, -1.65)) u l-grupp ta' plaċebo (-1.96 (CI ta' 95% -2.48, -1.45)). Id-differenza medja aġġustata bejn il-gruppi ta' trattament kienet ta' -0.21 (CI ta' 95% -0.94, 0.53; p = 0.5785).

#### *Bidla mil-linja baži fil-puntegġ totali tal-Kwestjonarju dwar ir-Respirazzjoni ta' San Ġorġ (SGRQ, Saint George's Respiratory Questionnaire) f'gimgha 52*

Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja baži fil-puntegġ totali ta' SGRQ f'gimgha 52 kienet komparabbli bejn il-grupp ta' Ofev (0.81 (CI ta' 95% -0.92, 2.55)) u l-grupp ta' plaċebo (-0.88 (CI ta' 95% -2.58, 0.82)). Id-differenza medja aġġustata bejn il-gruppi ta' trattament kienet ta' 1.69 (CI ta' 95% -0.73, 4.12; p = 0.1711).

#### *Analizi tas-sopravivenza*

Il-mortalità matul il-prova kollha kienet komparabbli bejn il-grupp ta' Ofev (N = 10; 3.5%) u l-grupp ta' plaċebo (N = 9; 3.1%). Analizi taż-żmien sal-mewt matul il-prova kollha wasslet għal HR ta' 1.16 (CI ta' 95% 0.47, 2.84; p = 0.7535).

### Intervall tal-QT

Fi studju ddedikat f'pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli tal-kliewi, il-kejljiet QT/QTc ġew irregistrati u wrew li dożi orali waħedhom ta' 200 mg nintedanib kif ukoll dożi orali multipli ta' 200 mg nintedanib mogħtija darbtejn kuljum għal 15-il jum, ma tawlux l-intervall tal-QTcF.

### Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jigu pprezentati r-rizultati tal-istudji b'Ofev f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-IPF (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

### Assorbiment

Nintedanib laħaq konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma madwar 2 – 4 sigħat wara l-ġhoti mill-halq bhala kapsula ta' ġelatina ratba f'kundizzjonijiet fejn l-individwu jkun kiel (medda 0.5 – 8 sigħat). Il-bijodisponibilità assoluta ta' doża ta' 100 mg kienet ta' 4.69% (90% CI: 3.615 - 6.078) f'voluntiera b'saħħithom. L-assorbiment u l-bijodisponibilità jonqsu bl-effetti tat-trasportaturi u l-metaboliżmu sostanzjali first-pass. Il-proporzjonalità tad-doża ntweriet biż-żieda tal-esponiment ta' nintedanib (medda tad-doża 50 - 450 mg darba kuljum u 150 - 300 mg darbtejn kuljum). Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss intlaħqu wara mhux aktar tard minn ġimgha minn meta ngħata d-dożagġ.

Wara t-tehid tal-ikel, l-esponiment ta' nintedanib żdied b'madwar 20% meta mqabbel mal-ġhoti taħt kundizzjonijiet ta' sawm (CI: 95.3 - 152.5%) u l-assorbiment ittardja (medjan  $t_{max}$  stat sajjem: 2 sagħtejn; ikel: 3.98 sigħat).

### Distribuzzjoni

Nintedanib isegwi mill-inqas kinetika ta' dispożizzjoni bifazika. Wara infużjoni fil-vini, ġie osservat volum għoli ta' distribuzzjoni ( $V_{ss}$  : 1,050 L, 45.0% gCV).

Il-twaħħil ta' nintedanib mal-proteini *in vitro* fil-plażma tal-bniedem kien għoli, bi frazzjoni mwahħla ta' 97.8%. L-albumina fis-serum hi kkunsidrata li hi l-proteina maġġuri li tehel. Nintedanib jiġi ddistribwit b'mod preferenzjali fil-plażma bi proporzjon ta' demm għal plażma ta' 0.869.

### Bijotrasformazzjoni

Ir-reazzjoni metabolika prevalenti għal nintedanib hu cleavage idrolitiku minn esterases li jirriżulta fil-free acid moiety BIBF 1202. BIBF 1202 sussegwentement jiġi glukuronidat minn enzimi tal-uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT), jiġifieri UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, u UGT 1A10 għal BIBF 1202 glucuronide.

Parti żgħira biss tal-bijotrasformazzjoni ta' nintedanib kienet tikkonsisti minn passagġi ta' CYP, b'CYP 3A4 li tkun l-enzima predominanti involuta. Il-metabolit maġġuri dipendenti fuq CYP ma setax jiġi osservat fil-plażma fl-istudju ADME tal-bniedem. *In vitro*, il-metaboliżmu dipendenti fuq CYP ammonta għal madwar 5% meta mqabbel ma' madwar 25% ta' cleavage esters. Nintedanib, BIBF 1202 u l-glucuronide BIBF 1202 ukoll ma inibixxewx jew ma induċewx enzimi ta' CYP fi studji prekliniċi. Għalhekk, mhumiex mistennija interazzjonijiet bejn mediċina u oħra bejn nintedanib u substrati ta' CYP, inibituri ta' CYP, jew indutturi ta' CYP.

### Eliminazzjoni

It-tneħħija totali mill-plażma wara infużjoni ġol-vini kienet għolja (CL: 1,390 mL/min, 28.8% gCV). It-tneħħija fl-awrina tas-sustanza attiva mhux mibdula fi żmien 48 siegħa kienet ta' madwar 0.05% tad-doża (31.5% gCV) wara l-ġhoti orali u madwar 1.4% tad-doża (24.2% gCV) wara l-ġhoti ġol-vini; it-tneħħija mill-kliewi kienet ta' 20 mL/min (32.6% gCV). Ir-rota ewlenija tal-eliminazzjoni tar-radjuattività assoċjata mal-mediċina wara l-ġhoti orali ta' [<sup>14</sup>C] nintedanib kienet permezz ta' tneħħija mal-ippurgar/biljari (93.4% tad-doża, 2.61% gCV). Il-kontribuzzjoni tat-tneħħija mill-kliewi għat-tneħħija totali kienet baxxa (0.649% tad-doża, 26.3% gCV). L-irkupru globali ġie kkunsidrat li kien komplet (aktar minn 90%) fi żmien 4 jjiem wara d-dożagġ. Il-half-life terminali ta' nintedanib kienet bejn 10 u 15-il siegħa (gCV % madwar 50%).

### Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika (PK) ta' nintedanib tista' tiġi kkunsidrata li hi lineari fir-rigward taż-żmien (i.e. id-dejta minn doża waħda tista' tiġi estrapolata għal dejta minn doża multipla). L-akkumulazzjoni wara għoti multipli kienet ta' 1.04 drabi għas- $C_{max}$  u 1.38 drabi għall-AUC<sub>τ</sub>. Il-koncentrazzjonijiet minimi ta' nintedanib baqgħu stabbli għal aktar minn sena.

### Trasport

Nintedanib huwa substrat ta' P-gp. Għall-potenzjal ta' interazzjoni ta' nintedanib ma' dan it-trasportatur, ara sezzjoni 4.5. Intwera li nintedanib mhuwiex substrat jew inibitur ta' OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, jew MRP-2 *in vitro*. Nintedanib ukoll ma kienx substrat ta' BCRP. Ġie osservat potenzjal inibitorju dgħajjef biss fuq OCT-1, BCRP, u P-gp *in vitro*, li hu kkunsidrat li hu ta' rilevanza klinika baxxa. L-istess japplika għal nintedanib billi hu substrat ta' OCT-1.

### Analiżi Farmakokinetika tal-Popolazzjoni fpopolazzjonijiet speċjali

Il-proprietajiet PK ta' nintedanib kienu simili f'voluntiera b'saħħithom, pazjenti bl-IPF, pazjenti b'ILDs kroniċi oħra li jikkawżaw fibrozi b'fenotip progressiv, pazjenti b'SSc-ILD, u pazjenti bil-kanċer. Ibbażat fuq ir-riżultati ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni (PopPK) f'pazjenti bl-IPF u kanċer ta' ċelluli mhux zġġar tal-pulmun (NSCLC) (N=1,191) u investigazzjonijiet deskrittivi, l-esponiment għal nintedanib ma ġiex influwenzat mis-sess tal-persuna (piż tal-ġisem ikkoreġut), indeboliment ħafif u moderat tal-kliewi (stmat mit-tneħħija tal-kreatinina), il-konsum ta' alkohol, u l-ġenotip P-gp. L-analiżijiet PopPK indikaw effetti moderati fuq l-esponiment għal nintedanib li jiddependu fuq l-età, il-piż tal-ġisem, u r-razza (ara taħt). Ibbażat fuq il-varjabilità oġhla bejn l-individwi tal-esponiment osservata l-effetti moderati mhumiex ikkunsidrati li huma klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.4).

### *Età*

L-esponiment għal nintedanib żdied b'mod lineari mal-età. L-AUC<sub>τ,ss</sub> naqset b'16% għal pazjent ta' 45 sena u żdiedet bi 13% għal pazjent ta' 76 sena fir-rigward ta' pazjent ta' età medja ta' 62 sena. Il-medda ta' età koperta mill-analiżi kienet ta' 29 sa 85 sena; madwar 5% tal-popolazzjoni kienu akbar minn 75 sena. Ibbażat fuq mudell PopPK, zieda fl-esponiment għal nintedanib ta' madwar 20 - 25% ġiet osservata f'pazjenti li kellhom  $\geq 75$  sena meta mqabbel ma' pazjenti li kellhom inqas minn 65 sena.

Ma twettqux studji fil-popolazzjonijiet pedjatriċi.

### *Piż tal-ġisem*

Ġiet osservata korrelazzjoni inversa bejn il-piż tal-ġisem u l-esponiment għal nintedanib. L-AUC<sub>τ,ss</sub> żdiedet b'25% għal pazjent ta' 50 kg (5<sup>th</sup> percentile) u naqset b'19% għal pazjent ta' 100 kg (95<sup>th</sup> percentile) fir-rigward ta' pazjent b'piż medju ta' 71.5 kg.

### *Razza*

L-esponiment medju tal-popolazzjoni għal nintedanib kien 33 - 50% oġhla f'pazjenti Ċiniżi, Tajwaniżi, u Indjani u 16% oġhla f'pazjenti Gappuniżi, filwaqt li kien 16 - 22% aktar baxx fil-Koreani meta mqabbel mal-Kawkasi (piż tal-ġisem ikkoreġut). Dejta minn individwi suwed kienet limitata ħafna, iżda fl-istess medda bħal dik għal Kawkasi.

### *Indeboliment tal-fwied*

Fi studju ddedikat tal-fazi I b'doża waħda u meta mqabbel ma' dak ta' individwi b'saħħithom, l-esponiment għal nintedanib abbażi ta'  $C_{max}$  u AUC kien 2.2 drabi oġhla f'voluntiera b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child Pugh A; 90% CI 1.3 - 3.7 għal  $C_{max}$  u 1.2 - 3.8 għal AUC, rispettivament). F'voluntiera b'indeboliment tal-fwied moderat (Child Pugh B), l-esponiment kien 7.6 drabi oġhla fuq il-baži ta'  $C_{max}$  (90% CI 4.4 - 13.2) u 8.7 drabi oġhla (90% CI 5.7 - 13.1) fuq il-baži ta' AUC, rispettivament, meta mqabbel ma' dak ta' voluntiera b'saħħithom. Individwi b'indeboliment tal-fwied sever (Child Pugh C) ma ġewx studjati.

### *Kura mogħtija ma' pirfenidone*

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, it-trattament konkomitanti ta' nintedanib flimkien ma' pirfenidone kien investigat f'pazjenti b'IPF. Grupp 1 irċieva doża waħda ta' 150 mg nintedanib qabel u wara zieda

għal 801 mg pirfenidone tliet darbjet kuljum fi stat fiss (N=20 pazjent ittrattati). Grupp 2 irċieva trattament fi stat fiss ta' 801 mg pirfenidone tliet darbjet kuljum u kellu profil tal-PK qabel u wara mill-inqas 7 t'ijiem ta' trattament kongunt b'150 mg nintedanib darbtejn kuljum (N=17-il pazjent ittrattat). Fi grupp 1, il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) ta' 90%) kienu 93% (57% - 151%) u 96% (70% - 131%) għal  $C_{max}$  u  $AUC_{0-tz}$  ta' nintedanib, rispettivament (n=12 għal paragun intraindividwali). Fi grupp 2, il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (CI ta' 90%) kienu 97% (86% - 110%) u 95% (86% - 106%) għal  $C_{max, ss}$  u  $AUC_{r,ss}$  ta' pirfenidone, rispettivament (n=12 għal paragun intraindividwali). Abbażi ta' dawn ir-riżultati, m'hemmx evidenza ta' interazzjoni farmakokinetika rilevanti bejn medicina u oħra bejn nintedanib u pirfenidone meta jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

#### *Trattament flimkien ma' bosentan*

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, ġie investigat trattament ta' Ofev fl-istess hin ma' bosentan f'voluntiera f'saħħithom. Individwi rċievw doża waħda ta' 150 mg Ofev qabel u wara dożaġġ multiplu ta' 125 mg bosentan darbtejn kuljum fi stat fiss. Il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) ta' 90%) kienu 103% (86% - 124%) u 99% (91% - 107%) għas- $C_{max}$  u l- $AUC_{0-tz}$  ta' nintedanib, rispettivament (n=13), li jindika li l-għoti ta' nintedanib flimkien ma' bosentan ma biddilx il-farmakokinetika ta' nintedanib.

#### *Trattament flimkien ma' kontraċettivi ormonali orali*

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, pazjenti nisa b'SSc-ILD irċievw doża waħda ta' kombinazzjoni ta' 30 µg ethinylestradiol u 150 µg levonorgestrel qabel u wara dożaġġ darbtejn kuljum ta' 150 mg nintedanib għal mill-inqas 10 ijiem. Il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (intervall ta' kunfidenza (CI - *confidence interval*) ta' 90%) kienu 117% (108% - 127%;  $C_{max}$ ) u 101% (93% - 111%;  $AUC_{0-tz}$ ) għal ethinylestradiol u 101% (90% - 113%;  $C_{max}$ ) u 96% (91% - 102%;  $AUC_{0-tz}$ ) għal levonorgestrel, rispettivament (n=15), li jindikaw li l-għoti flimkien ta' nintedanib m'għandu l-ebda effett rilevanti fuq l-esponiment fil-plażma għal ethinylestradiol u levonorgestrel.

#### *Relazzjoni tal-esponiment mar-rispons*

Analiżi tal-esponiment u r-rispons ta' pazjenti b'IPF u ILDs kroniċi oħra li jikkawżaw fibrozi b'fenotip progressiv, tindika relazzjoni dgħajfa bejn l-esponiment fil-plażma għal nintedanib u żidiet fl-ALT u/jew AST. Id-doża attwali mogħtija tista' tkun ta' tbsair aħjar tar-riskju li tiżviluppa dijarea ta' kwalunkwe intensità, anke jekk l-esponiment fil-plażma bħala fattur li jiddetermina r-riskju ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.4).

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

#### Tossikoloġija ġenerali

Studji dwar tossiċità ta' doża waħda fil-firien u fil-ġrieden indikaw potenzjal tossiku akut baxx ta' nintedanib. Fi studji tossikoloġiċi dwar doża ripetuta fil-firien, l-effetti avversi (eż. thaxxin tal-epiphyseal plates, leżjonijiet tal-incisors) kienu fil-biċċa l-kbira tagħhom relatati mal-mekkanizmu ta' azzjoni (i.e. inibizzjoni ta' VEGFR-2) ta' nintedanib. Dan it-tibdil hu magħruf minn inibituri ta' VEGFR-2 oħrajn u jista' jiġi kkunsidrat bħala effetti tal-klassi.

Id-dijarea u r-rimettar akkumpanjati minn konsum imnaqqas ta' ikel u telf ta' piż tal-ġisem, ġew osservati fi studji dwar it-tossiċità f'animali mhux gerriema.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied fil-firien, fil-klieb u fix-xadini cynomolgus. Żidiet ħfief fl-enzimi tal-fwied, li ma kinux minħabba effetti avversi serji bħal dijarea, ġew osservati biss fix-xadini rhesus.

#### Tossiċità fir-riproduzzjoni

Fil-firien, ġew osservati letalità embrijofetali u effetti teratogeniċi f'livelli ta' esponiment taħt l-esponiment uman fil-MRHD ta' 150 mg darbtejn kuljum. Ġew osservati wkoll effetti fuq l-iżvilupp tal-iskelettru assjali u fuq l-iżvilupp tal-arterji l-kbar f'livelli subterapewtiċi ta' esponiment.

Fil-fniek, ġew osservati letalità embrijofetali u effetti teratoġeniċi f'esponiment ta' madwar 3 darbiet oġhla milli fl-MRHD, iżda ġew osservati effetti ekwivoċi fuq l-iżvilupp tal-iskelettu assjali u l-qalb tal-embriju u fetu diġà f'esponiment taħt l-MRHD ta' 150 mg darbtejn kuljum.

Fi studju dwar l-iżvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien, ġew osservati effetti fuq l-iżvilupp qabel u wara t-twelid f'esponiment iktar baxx milli fl-MRHD.

Studju dwar il-fertilità fl-irġiel u l-iżvilupp embrijoniku bikri sal-impjantazzjoni fil-firien, ma wera l-ebda effett fuq il-passaġġ riproduttiv fl-irġiel u l-fertilità fl-irġiel.

Fil-firien, ammonti zġħar ta' nintedanib radjutikkettat u/jew il-metaboliti tiegħu, tneħħew fil-ħalib ( $\leq 0.5\%$  tad-doża mogħtija).

Minn studji dwar il-karċinoġeniċità li damu sentejn fil-ġrieden u l-firien, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' potenzjal karċinoġeniku ta' nintedanib.

Studji ġenotossiċi ma indikaw l-ebda potenzjal mutageniku għal nintedanib.

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

#### Kontenut tal-kapsula

triglycerides, medium-chain  
xaħam iebes  
lecithin (soya) (E322)

#### Qoxra tal-kapsula

gelatin  
glycerol (85%)  
titanium dioxide (E171)  
iron oxide red (E172)  
iron oxide yellow (E172)

#### Linka tal-istampar:

shellac glaze  
iron oxide black (E172)  
propylene glycol (E1520)

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Mhux applikabbli.

### **6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali**

3 snin

### **6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.  
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdiċa'.

## **6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih**

### Ofev 100 mg kapsuli rotob

Ofev 100 mg kapsuli rotob huma disponibbli fid-daqsijiet tal-pakkett li ġejjin:

- 30 x 1 kapsuli rotob f'folji tad-doża tal-unità erforati tal-aluminju/aluminju
- 60 x 1 kapsuli rotob f'folji tad-doża tal-unità perforati tal-aluminju/aluminju

### Ofev 150 mg kapsuli rotob

Ofev 150 mg kapsuli rotob huma disponibbli fid-daqsijiet tal-pakkett li ġejjin:

- 30 x 1 kapsuli rotob f'folji tad-doża tal-unità perforati tal-aluminju/aluminju
- 60 x 1 kapsuli rotob f'folji tad-doża tal-unità perforati tal-aluminju/aluminju

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

## **6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor**

F'każ li tiġi f'kuntatt mal-kontenut tal-kapsula, l-idejn għandhom jinhaslu immedjatament b'hafna ilma (ara sezzjoni 4.2).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

## **7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

## **8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Ofev 100 mg kapsuli rotob  
EU/1/14/979/001  
EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg kapsuli rotob  
EU/1/14/979/003  
EU/1/14/979/004

## **9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Jannar 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Settembru 2019

## **10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

## **A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim  
Il-Ġermanja

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
Franza

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

## **B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

## **C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

## **D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).



**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**Kaxxa ta' barra**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ofev 100 mg kapsuli rotob  
nintedanib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 100 mg ta' nintedanib (bħala esilate)

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih soya lecithin. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 x 1 kapsuli rotob  
60 x 1 kapsuli rotob

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.  
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ofev 100 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

Kaxxa ta' barra

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ofev 150 mg kapsuli rotob  
nintedanib

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kapsula fiha 150 mg ta' nintedanib (bħala esilate).

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Fih soya lecithin. Ara l-fuljett għal aktar informazzjoni.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

30 x 1 kapsuli rotob  
60 x 1 kapsuli rotob

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Użu orali.  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA****8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25°C.  
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

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

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Ofev 150 mg

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**Folja**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ofev 100 mg kapsuli  
nintedanib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Tiftaħx qabel l-użu.

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI**

**Folja**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ofev 150 mg kapsuli  
nintedanib

**2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DATA TA' SKADENZA**

JIS

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lot

**5. OHRAJN**

Tiftaħx qabel l-użu.



## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Ofev 100 mg kapsuli rotob nintedanib

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Ofev u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ofev
3. Kif għandek tiehu Ofev
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ofev
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Ofev u għalxiex jintuża

Ofev fih is-sustanza attiva nintedanib, medicina li tagħmel parti mill-klasi tal-hekk imsejha inibituri ta' tyrosine kinase, u jintuża għall-kura tal-fibrozi pulmonarja idjopatika (IPF), mard kroniku ieħor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv u marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*) fl-adulti.

#### Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF)

IPF hija kundizzjoni fejn it-tessut fil-pulmun tiegħek jehxien, jibbies u jiżviluppa ċikatriċi maż-żmien. Bħala riżultat, iċ-ċikatriċi jnaqqsu l-kapaċità li tittrasferixxi ossiġenu mill-pulmun fid-demm u jsir diffiċli ħafna li tiehu nifs sew. Ofev jgħin biex inaqqas aktar ċikatriċi u twebbis tal-pulmun.

#### Mard kroniku ieħor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv

Minbarra IPF, hemm kondizzjonijiet oħra li fihom it-tessut fil-pulmuni tiegħek jehxien, jibbies, u jittebba' maż-żmien (fibrozi tal-pulmun) u jkompli jmur għall-agħar (fenotip progressiv). Eżempji ta' dawn il-kondizzjonijiet huma pulmonite kkawzata minn sensitività eċċessiva, ILDs awtoimmuni (eż. ILD assoċjata ma' artrite rewmatojde), pulmonite tal-interstizju idjopatika mhux speċifikata, pulmonite tal-interstizju idjopatika li ma tistax tiġi kklassifikata u ILDs oħra. Ofev jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar tbajja u ebusija tal-pulmuni.

#### Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD)

Sklerozi sistemika (SSc, *systemic sclerosis*), magħrufa wkoll bħala skleroderma, hija marda awtoimmuni kronika rari li taffettwa t-tessut konnettiv f'ħafna partijiet tal-ġisem. SSc tikkawża fibrozi (ċikatriċi u ebusija) tal-ġilda u organi interni oħra bħall-pulmuni. Meta l-pulmuni jkunu affettwati minn fibrozi, din tissegħja marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD, *interstitial lung disease*), u għalhekk il-kundizzjoni tissegħja SSc-ILD. Fibrozi fil-pulmuni tnaqqas il-ħila li jiġi ttrasferit l-ossiġenu fin-nixxiegha tad-demm fil-ġisem, u l-kapaċità li wiehed jiehu n-nifs titnaqqas. Ofev jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmuni.

## 2. X'ghandek tkun taf qabel ma tiehu Ofev

### Tihux Ofev

- jekk inti tqila,
- jekk inti allergiku għal nintedanib, karawett jew sojja, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Ofev,

- jekk għandek jew kellek problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi fil-kliewi, jew jekk kienet osservata żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek,
- jekk għandek jew kellek problemi ta' ħruġ ta' demm,
- jekk tiehu medicini biex traqqaq id-demm (bħal warfarin, phenprocoumon jew heparin) biex tipprevjeni emboli tad-demm,
- jekk tiehu pirfenidone peress li dan jista' jżid ir-riskju li jkollok dijarea, dardir, rimettar u problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi bil-qalb (pereżempju attakk tal-qalb),
- jekk kellek operazzjoni riċenti. Nintedanib jista' jaffettwa l-mod li bih il-feriti tiegħek ifiequ. Għalhekk, il-kura tiegħek b'Ofev normalment se titwaqqaf jekk tkun se tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta jerga' jibda l-kura tiegħek b'din il-medicina.
- jekk għandek pressjoni tad-demm għolja,
- jekk għandek pressjoni tad-demm għolja b'mod mhux normali fil-vini u l-arterji tad-demm tal-pulmuni (pressjoni pulmonari għolja),
- jekk għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.

Ibbażat fuq din l-informazzjoni, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek xi testijiet tad-demm, pereżempju biex jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riżultati ta' dawn it-testijiet u se jiddeċiedi jekk inti tistax tircievi Ofev.

Informa lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li qed tiehu din il-medicina,

- jekk ikollok id-dijarea. Il-kura tad-dijarea minn kmieni hi importanti (ara sezzjoni 4);
- jekk tirremetti jew tħossok ma tiflahx (nawseja);
- jekk għandek sintomi mhux spjegati bħal sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk (suffejra), awrina skura jew kannella (kukur it-te), uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-lemin fiż-zona tal-istonku tiegħek (addome), fsada jew titbengel b'mod aktar faċli minn normal, jew tħossok għajjen. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi serji tal-fwied
- jekk ikollok uġiġħ sever fl-istonku, deni, tertir, mard, rimettar jew riġidità jew nefha fiż-żaqq, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' toqba fil-ħajt tal-imsaren tiegħek ('perforazzjoni gastrointestinali'). Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk kellek ulċeri peptiċi jew mard divertikulari fil-passat, jew qed tiġi ttrattat fl-istess waqt b'medicini anti-infjammatorji (NSAIDs) (li jintużaw biex jittrattaw l-uġiġħ u n-nefha) jew steroidi (li jintużaw għall-infjammazzjoni u l-allergiji), peress li dan jista' jżid dan ir-riskju;
- jekk għandek taħlita ta' uġiġħ sever jew brim fl-istonku tiegħek, demm aħmar fl-ippurgar tiegħek jew dijarea għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-musrana kkawżata minn provvista ta' demm inadegwata;
- jekk tħoss uġiġħ, nefha, ħmura, šhana fi driegħ/riġel, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' embolu tad-demm f'wahda mill-vini tiegħek (tip ta' pajp tad-demm);
- jekk ikollok għafis jew uġiġħ fis-sider, normalment fuq in-naħa tax-xellug tal-ġisem, uġiġħ fl-għonq, ix-xedaq, l-ispalla jew driegħ, taħbit mgħaġġel tal-qalb, qtuġħ ta' nifs, nawseja, rimettar, għaliex dawn jistgħu jkunu sintomi ta' attakk tal-qalb;
- jekk ikollok kwalunkwe ħruġ ta' demm maġġuri;
- jekk ikollok tbenġil, fsada, deni, għeja u konfużjoni. Dawn jistgħu jkunu sinjal ta' ħsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroangjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*).

## **Tfal u adolexxenti**

Ofev ma għandux jittiehed minn tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

## **Mediċini oħra u Ofev**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inklużi mediċini li ġejjin mill-ħxejjex u mediċini li jinkisbu mingħajr riċetta.

Ofev jista' jinteragixxi ma' ċerti mediċini oħrajn. Il-mediċini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jżidu l-livelli ta' nintedanib fid-demm, u dan jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji (ara sezzjoni 4):

- mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet fungali (ketoconazole)
- mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet batterjali (erythromycin)
- mediċina li taffettwa lis-sistema immuni tiegħek (cyclosporine)

Il-mediċini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' nintedanib fid-demm u għalhekk jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Ofev:

- antibijotiku li jintuża biex jikkura t-tuberkulozi (rifampicin)
- mediċini li jintużaw biex jikkuraw aċċessjonijiet (carbamazepine, phenytoin)
- mediċina li ġejja mill-ħxejjex għall-kura tad-depressjoni (St. John's Wort)

## **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

### Tqala

Tihux din il-mediċina waqt it-tqala, għax tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiċda tiegħek u tikkawża difetti tat-twelid.

Għandek tagħmel test tat-tqala biex jiġi żgurat li m'intix tqila qabel ma tibda t-trattament b'Ofev. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

### Kontraċezzjoni

- Nisa li jistgħu johorġu tqal iridu jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni biex jevitaw it-tqala meta jibdeu jiehdu Ofev, waqt li jkun qad jiehdu Ofev u għal mill-inqas 3 xhur wara li titwaqqaf il-kura.
- Għandek tiddiskuti l-metodi l-aktar adattati ta' kontraċezzjoni għalik mat-tabib tiegħek.
- Rimettar u/jew dijarea jew kondizzjonijiet gastrointestinali oħra jistgħu jaffettwaw l-assorbiment ta' kontraċettivi ormonali orali, bħall-pilloli ta' kontroll tat-twelid, u jistgħu jnaqqsu l-effikaċja tagħhom. Għalhekk, jekk tkun qed tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek biex tiddiskuti metodu ta' kontraċezzjoni alternattiv aktar xieraq.
- Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement jekk toħroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt il-kura b'Ofev.

### Treddigh

Treddax waqt il-kura b'Ofev għax jista' jkun hemm riskju ta' ħsara lil tfal li qed jitreddgħu.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Ofev għandu ftiit li xejn effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflaħx.

## **Ofev fih soya lecithin**

Jekk inti allergiku għas-sojja jew il-karawett, tihux din il-mediċina (ara sezzjoni 2).

## **3. Kif għandek tiehu Ofev**

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija kapsula waħda ta' 100 mg darbtejn kuljum (total ta' 200 mg kuljum). Hu l-kapsuli darbtejn kuljum bejn wieħed u ieħor f'intervall ta' madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin fl-istess hin tal-jum, pereżempju kapsula waħda filgħodu u kapsula waħda filgħaxija. Dan jiżgura li ammont kostanti ta' nintedanib jinżamm fiċ-ċirkolazzjoni tad-demm. Ibla' l-kapsuli sħaħ mal-ilma u tomghodx il-kapsuli. Hu rakkomandat li tieħu l-kapsuli mal-ikel, i.e. waqt jew immedjatament qabel jew wara ikla. Tiftaħx u tfarrakx il-kapsula (ara sezzjoni 5).

Tihux aktar mid-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Ofev 100 mg kuljum.

Jekk ma tittollerax id-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Ofev 100 mg kuljum (ara effetti sekondarji possibbli f'sezzjoni 4) it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir twaqqaf din il-mediċina. M'għandekx tnaqqas id-doża jew twaqqaf il-kura waħdek mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel.

#### **Jekk tieħu Ofev aktar milli suppost**

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament.

#### **Jekk tinsa tieħu Ofev**

Tihux żewġ kapsuli flimkien jekk tkun insejt tieħu d-doża tiegħek ta' qabel. Għandek tieħu d-doża ta' 100 mg li jkun imiss ta' Ofev kif ipplanat fil-hin skedat li jkun imiss rakkomandat mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

#### **Jekk tieqaf tieħu Ofev**

M'għandekx tieqaf tieħu Ofev mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel. Hu importanti li tieħu din il-mediċina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għal din il-mediċina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Hu meħtieġ li toqgħod attent b'mod speċjali jekk ikollok l-effetti sekondarji li ġejjin waqt il-kura b'Ofev:

#### **Dijarea** (*komuni hafna, tista' taffettwa aktar minn pazjent 1 minn kull 10*):

Id-dijarea tista' twassal għal deidratazzjoni: telf ta' fluwidu u mluħa importanti (elettroliti, bħal sodium jew potassium) mill-ġisem tiegħek. Mal-ewwel sinjali ta' dijarea, ixrob hafna fluwidi u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament. Ibda kura adattata kontra d-dijarea, eż. b'loperamide, kemm jista' jkun malajr.

#### **L-effetti sekondarji li ġejjin ġew osservati matul il-kura b'din il-mediċina.**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek.

#### Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*)

*Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn pazjent 1 minn kull 10)*

- Thossok imdardar (nawseja)
- Uġiġħ fil-parti t'isfel tal-ġisem (iż-żaqq)
- Riżultati tat-testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali

*Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa pazjent 1 minn kull 10)*

- Rimettar
- Telf ta' aptit
- Tnaqqis fil-piż
- Fsada
- Raxx
- Uġiġħ ta' ras

*Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa pazjent 1 minn kull 100)*

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Għadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Pressjoni tad-demem għolja (pressjoni għolja).
- Suffeġra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn minħabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Ħakk
- Attak ta' qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinuria)

*Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)*

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)

Mard kroniku iehor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv

*Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)*

- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Telf ta' aptit
- Uġiġħ fil-parti t'isfel tal-ġisem (fiż-żaqq)
- Riżultati tat-testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali

*Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)*

- Tnaqqis fil-piż
- Pressjoni għolja
- Fsada
- Problemi serji fil-fwied
- Raxx
- Uġiġħ ta' ras

*Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)*

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Għadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Suffeġra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn minħabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Ħakk
- Attakk ta' qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinuria)

*Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)*

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew arterja jew tiċrita f'ħajt ta' vina jew arterja (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)

## Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD)

*Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)*

- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Uġiġh fil-parti t'isfel tal-ġisem (iż-żaqq)
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-fwied

*Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)*

- Fsada
- Pressjoni għolja
- Telf t'aptit
- Tnaqqis fil-piż
- Uġiġh ta' ras

*Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)*

- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Insufficjenza tal-kliewi
- Għadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Raxx
- Hakk

*Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)*

- Attakk tal-qalb
- Pankreatite
- Suffeġra, li hija kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-għajnejn minħabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew arterja tad-demem jew tiċrita f'ħajt ta' vina jew arterja tad-demem (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinuria)

### **Rappurtar tal-effetti sekondarji**

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## **5. Kif taħzen Ofev**

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx Ofev f'temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħzen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

Tużax din il-medicina jekk tinnota li l-folja li jkun fiha l-kapsuli tkun miftuħa jew jekk kapsula tkun miksura.

Jekk tiġi f'kuntatt mal-kontenut tal-kapsula, aħsel idejk immedjatament b'ħafna ilma (ara sezzjoni 3).

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tieghek dwar kif ghandek tarmi medicini li m'ghadekx tuza. Dawn il-mizuri jghinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Ofev

- Is-sustanza attiva hi nintedanib. Kull kapsula fiha 100 mg ta' nintedanib (bħala esilate)
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:  
Kontenut tal-kapsula: Triglycerides, medium-chain, hard fat, soya lecithin (E322) (ara sezzjoni 2)  
Qoxra tal-kapsula: Gelatin, glycerol (85%), titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172)  
Linka tal-istampar: Shellac glaze, iron oxide black (E172), propylene glycol (E1520)

### Kif jidher Ofev u l-kontenut tal-pakkett

Ofev 100 mg kapsuli rotob huma kapsuli tal-ġelatina ratba ta' kulur lewn il-hawh, opaki, tawwalin, stampati fuq naħa waħda bl-iswed bis-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim u n-numru "100".

Hemm żewġ daqsijiet ta' pakketti disponibbli ta' Ofev 100 mg kapsuli:

- 30 x 1 kapsuli rotob f'folji tad-doża tal-unità perforati tal-aluminju/aluminju
- 60 x 1 kapsuli rotob f'folji tad-doża tal-unità perforati tal-aluminju/aluminju

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

### Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
Franza



Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vhutor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.

## Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Ofev 150 mg kapsuli rotob nintedanib

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terga' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett

1. X'inhu Ofev u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ofev
3. Kif għandek tiehu Ofev
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Ofev
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Ofev u għalxiex jintuża

Ofev fih is-sustanza attiva nintedanib, medicina li tagħmel parti mill-klassi tal-hekk imsejha inibituri ta' tyrosine kinase, u jintuża għall-kura tal-fibrozi pulmonarja idjopatika (IPF), mard kroniku ieħor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv u marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*) fl-adulti.

##### Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF)

IPF hija kundizzjoni fejn it-tessut fil-pulmun tiegħek jehxien, jibbies u jiżviluppa ċikatriċi maż-żmien. Bħala riżultat, iċ-ċikatriċi jnaqqsu l-kapaċità li tittrasferixxi ossiġenu mill-pulmun fid-demm u jsir diffiċli ħafna li tiehu nifs sew. Ofev jgħin biex inaqqas aktar ċikatriċi u twebbis tal-pulmun.

##### Mard kroniku ieħor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv

Minbarra IPF, hemm kondizzjonijiet oħra li fihom it-tessut fil-pulmuni tiegħek jehxien, jibbies, u jittebba' maż-żmien (fibrozi tal-pulmun) u jkompli jmur għall-agħar (fenotip progressiv). Eżempji ta' dawn il-kondizzjonijiet huma pulmonite kkawzata minn sensitività eċċessiva, ILDs awtoimmuni (eż. ILD assoċjata ma' artrite rewmatojde), pulmonite tal-interstizju idjopatika mhux speċifikata, pulmonite tal-interstizju idjopatika li ma tistax tiġi kklassifikata u ILDs oħra. Ofev jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar tbajja u ebusija tal-pulmuni.

##### Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD)

Sklerozi sistemika (SSc, *systemic sclerosis*), magħrufa wkoll bħala skleroderma, hija marda awtoimmuni kronika rari li taffettwa t-tessut konnettiv f'ħafna partijiet tal-ġisem. SSc tikkawża fibrozi (ċikatriċi u ebusija) tal-ġilda u organi interni oħra bħall-pulmuni. Meta l-pulmuni jkunu affettwati minn fibrozi, din tissejjah marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD, *interstitial lung disease*), u għalhekk il-kundizzjoni tissejjah SSc-ILD. Fibrozi fil-pulmuni tnaqqas il-ħila li jiġi ttrasferit l-ossiġenu fin-nixxiegha tad-demm fil-ġisem, u l-kapaċità li wiehed jiehu n-nifs titnaqqas. Ofev jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmuni.

## 2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ofev

### Tihux Ofev

- jekk inti tqila,
- jekk inti allergiku għal nintedanib, karawett jew sojja, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Ofev,

- jekk għandek jew kellek problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi fil-kliewi, jew jekk kienet osservata żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek,
- jekk għandek jew kellek problemi ta' ħruġ ta' demm,
- jekk tiehu medicini biex traqqaq id-demm (bħal warfarin, phenprocoumon jew heparin) biex tipprevjeni emboli tad-demm,
- jekk tiehu pirfenidone peress li dan jista' jżid ir-riskju li jkollok dijarea, dardir, rimettar u problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi bil-qalb (pereżempju attakk tal-qalb),
- jekk kellek operazzjoni riċenti. Nintedanib jista' jaffettwa l-mod li bih il-feriti tiegħek ifiequ. Għalhekk, il-kura tiegħek b'Ofev normalment se titwaqqaf jekk tkun se tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta jerga' jibda l-kura tiegħek b'din il-medicina.
- jekk għandek pressjoni tad-demm għolja,
- jekk għandek pressjoni tad-demm għolja b'mod mhux normali fil-vini u l-arterji tad-demm tal-pulmuni (pressjoni pulmonari għolja),
- jekk għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) jew tiċrita f'ħajt ta' vina.

Ibbażat fuq din l-informazzjoni, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek xi testijiet tad-demm, pereżempju biex jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riżultati ta' dawn it-testijiet u se jiddeċiedi jekk inti tistax tircievi Ofev.

Informa lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li qed tiehu din il-medicina,

- jekk ikollok id-dijarea. Il-kura tad-dijarea minn kmieni hi importanti (ara sezzjoni 4);
- jekk tirremetti jew tħossok ma tiflahx (nawseja);
- jekk għandek sintomi mhux spjegati bħal sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk (suffejra), awrina skura jew kannella (kukur it-te), uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-lemin fiż-zona tal-istonku tiegħek (addome), fsada jew titbenġel b'mod aktar faċli minn normal, jew tħossok għajjen. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi serji tal-fwied
- jekk ikollok uġiġħ sever fl-istonku, deni, tertir, mard, rimettar jew riġidità jew nefha fiż-żaqq, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' toqba fil-ħajt tal-imsaren tiegħek ('perforazzjoni gastrointestinali'). Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk kellek ulċeri peptiċi jew mard divertikulari fil-passat, jew qed tiġi ttrattat fl-istess waqt b'medicini anti-infjammatorji (NSAIDs) (li jintużaw biex jittrattaw l-uġiġħ u n-nefha) jew steroidi (li jintużaw għall-infjammazzjoni u l-allergiji), peress li dan jista' jżid dan ir-riskju;
- jekk għandek taħlita ta' uġiġħ sever jew brim fl-istonku tiegħek, demm aħmar fl-ippurgar tiegħek jew dijarea għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-musrana kkawżata minn provvista ta' demm inadegwata;
- jekk tħoss uġiġħ, nefha, ħmura, shana fi driegħ/riġel, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' embolu tad-demm f'wahda mill-vini tiegħek (tip ta' pajp tad-demm);
- jekk ikollok għafis jew uġiġħ fis-sider, normalment fuq in-naħa tax-xellug tal-ġisem, uġiġħ fl-għonq, ix-xedaq, l-ispalla jew driegħ, taħbit mgħaġġel tal-qalb, qtugħ ta' nifs, nawseja, rimettar, għaliex dawn jistgħu jkunu sintomi ta' attakk tal-qalb;
- jekk ikollok kwalunkwe ħruġ ta' demm maġġuri;
- jekk ikollok tbenġil, fsada, deni, għeja u konfużjoni. Dawn jistgħu jkunu sinjal ta' ħsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroangjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*).

## **Tfal u adolexxenti**

Ofev ma għandux jittiehed minn tfal u adolexxenti taħt it-18-il sena.

## **Mediċini oħra u Ofev**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini oħra, inklużi mediċini li ġejjin mill-ħxejjex u mediċini li jinkisbu mingħajr riċetta.

Ofev jista' jinteragixxi ma' ċerti mediċini oħrajn. Il-mediċini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jżidu l-livelli ta' nintedanib fid-demm, u dan jista' jżid ir-riskju ta' effetti sekondarji (ara sezzjoni 4):

- mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet fungali (ketoconazole)
- mediċina li tintuża biex tikkura infezzjonijiet batterjali (erythromycin)
- mediċina li taffettwa lis-sistema immuni tiegħek (cyclosporine)

Il-mediċini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' nintedanib fid-demm u għalhekk jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Ofev:

- antibijotiku li jintuża biex jikkura t-tuberkulozi (rifampicin)
- mediċini li jintużaw biex jikkuraw aċċessjonijiet (carbamazepine, phenytoin)
- mediċina li ġejja mill-ħxejjex għall-kura tad-depressjoni (St. John's Wort)

## **Tqala u treddigh**

Jekk inti tqila jew qed tredra, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina.

### Tqala

Tihux din il-mediċina waqt it-tqala, għax tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiċda tiegħek u tikkawża difetti tat-twelid.

Għandek tagħmel test tat-tqala biex jiġi żgurat li m'intix tqila qabel ma tibda t-trattament b'Ofev. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

### Kontraċezzjoni

- Nisa li jistgħu jorġu tqal iridu jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni biex jevitaw it-tqala meta jibdeu jiehdu Ofev, waqt li jkun qad jiehdu Ofev u għal mill-inqas 3 xhur wara li titwaqqaf il-kura.
- Għandek tiddiskuti l-metodi l-aktar adattati ta' kontraċezzjoni għalik mat-tabib tiegħek.
- Rimettar u/jew dijarea jew kondizzjonijiet gastrointestinali oħra jistgħu jaffettwaw l-assorbiment ta' kontraċettivi ormonali orali, bħall-pilloli ta' kontroll tat-twelid, u jistgħu jnaqqsu l-effikaċja tagħhom. Għalhekk, jekk tkun qad tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek biex tiddiskuti metodu ta' kontraċezzjoni alternattiv aktar xieraq.
- Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement jekk toħroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt il-kura b'Ofev.

### Treddigh

Treddax waqt il-kura b'Ofev għax jista' jkun hemm riskju ta' ħsara lil tfal li qed jitreddgħu.

## **Sewqan u thaddim ta' magni**

Ofev għandu ftiit li xejn effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflaħx.

## **Ofev fih soya lecithin**

Jekk inti allergiku għas-sojja jew il-karawett, tihux din il-mediċina (ara sezzjoni 2).

## **3. Kif għandek tiehu Ofev**

Dejjem għandek tiehu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata hija kapsula waħda ta' 150 mg darbtejn kuljum (total ta' 300 mg kuljum). Hu l-kapsuli darbtejn kuljum f'intervall ta' madwar 12-il siegħa bejn wieħed u ieħor fl-istess ħin tal-jum, pereżempju kapsula waħda filgħodu u kapsula waħda filgħaxija. Dan jiżgura li ammont kostanti ta' nintedanib jinżamm fiċ-ċirkolazzjoni tad-demem. Ibla' l-kapsuli sħaħ mal-ilma u tomgħodx il-kapsuli. Hu rakkomandat li tieħu l-kapsuli mal-ikel, i.e. waqt jew immedjatament qabel jew wara ikla. Tiftaħx u tfarrakx il-kapsula (ara sezzjoni 5).

Tihux aktar mid-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Ofev 150 mg kuljum.

Jekk ma tittollerax id-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Ofev 150 mg kuljum (ara effetti sekondarji possibbli f'sezzjoni 4) it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' kuljum ta' Ofev. M'għandekx tnaqqas id-doża jew twaqqaf il-kura waħdek mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel.

It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża rakkomandata tiegħek għal 100 mg darbtejn kuljum (total ta' 200 mg kuljum). F'dan il-każ, it-tabib tiegħek se jagħtik riċetta għal Ofev 100 mg kapsuli għall-kura tiegħek. M'għandekx tieħu iktar mid-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Ofev 100 mg kuljum jekk id-doża tiegħek ta' kuljum tkun tnaqqset għal 200 mg kuljum.

### **Jekk tieħu Ofev aktar milli suppost**

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament.

### **Jekk tinsa tieħu Ofev**

Tihux żewġ kapsuli flimkien jekk tkun insejt tieħu d-doża tiegħek ta' qabel. Għandek tieħu d-doża ta' 150 mg li jkun imiss ta' Ofev kif ippjanat fil-ħin skedat li jkun imiss rakkomandat mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

### **Jekk tieqaf tieħu Ofev**

M'għandekx tieqaf tieħu Ofev mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel. Hu importanti li tieħu din il-medicina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għal din il-medicina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

## **4. Effetti sekondarji possibbli**

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Hu meħtieġ li toqgħod attent b'mod speċjali jekk ikollok l-effetti sekondarji li ġejjin waqt il-kura b'Ofev:

### **Dijarea** (*komuni hafna, tista' taffettwa aktar minn pazjent 1 minn kull 10*):

Id-dijarea tista' twassal għal deidratazzjoni: telf ta' fluwidu u mluħa importanti (elettroliti, bħal sodium jew potassium) mill-ġisem tiegħek. Mal-ewwel sinjali ta' dijarea, ixrob hafna fluwidi u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament. Ibda kura adattata kontra d-dijarea, eż. b'loperamide, kemm jista' jkun malajr.

### **L-effetti sekondarji li ġejjin ġew osservati matul il-kura b'din il-medicina.**

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek.

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis)

*Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn pazjent 1 minn kull 10)*

- Thossok imdardar (nawseja)
- Uġiġħ fil-parti t'isfel tal-ġisem (iż-żaqq)
- Riżultati tat-testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali.

*Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa pazjent 1 minn kull 10)*

- Rimettar
- Telf ta' aptit
- Tnaqqis fil-piż
- Fsada
- Raxx
- Uġiġħ ta' ras

*Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa pazjent 1 minn kull 100)*

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Għadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Pressjoni tad-demem għolja (pressjoni għolja).
- Suffeġra , li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-għajnejn minħabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Ħakk
- Attak tal-qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinuria)

*Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)*

- Insufficjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)

Mard kroniku ieħor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv

*Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)*

- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Telf ta' aptit
- Uġiġħ fil-parti t'isfel tal-ġisem (fiż-żaqq)
- Riżultati tat-testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali

*Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)*

- Tnaqqis fil-piż
- Pressjoni għolja
- Fsada
- Problemi serji fil-fwied
- Raxx
- Uġiġħ ta' ras

*Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)*

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Ghadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Suffejra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ghajnejn minhabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Ħakk
- Attakk ta' qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinuria)

*Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)*

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew arterja jew tiċrita f'ħajt ta' vina jew arterja (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)

Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD)

*Effetti sekundarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)*

- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Uġiġh fil-parti t'isfel tal-ġisem (iż-żaqq)
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-fwied

*Effetti sekundarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)*

- Fsada
- Pressjoni għolja
- Telf t'aptit
- Tnaqqis fil-piż
- Uġiġh ta' ras

*Effetti sekundarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)*

- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Ghadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Raxx
- Ħakk

*Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)*

- Attakk tal-qalb
- Pankreatite
- Suffejra, li hija kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ghajnejn minhabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew arterja tad-demmi jew tiċrita f'ħajt ta' vina jew arterja tad-demmi (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinuria)

**Rappurtar tal-effetti sekundarji**

Jekk ikollok xi effett sekundarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.



## 5. Kif taħzen Ofev

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħzinx Ofev f' temperatura 'l fuq minn 25°C.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-folja li jkun fiha l-kapsuli tkun miftuħa jew jekk kapsula tkun miksura.

Jekk tiġi f'kuntatt mal-kontenut tal-kapsula, aħsel idejk immedjatement b'hafna ilma (ara sezzjoni 3).

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## 6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

### X'fih Ofev

- Is-sustanza attiva hi nintedanib. Kull kapsula fiha 150 mg ta' nintedanib (bħala esilate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Kontenut tal-kapsula: Triglycerides, medium-chain, hard fat, soya lecithin (E322) (ara sezzjoni 2)

Qoxra tal-kapsula: Gelatin, glycerol (85%), titanium dioxide (E171), iron oxide red (E172), iron oxide yellow (E172)

Linka tal-istampar: Shellac glaze, iron oxide black (E172), propylene glycol (E1520)

### Kif jidher Ofev u l-kontenut tal-pakkett

Ofev 150 mg kapsuli huma kapsuli tal-ġelatina ratba ta' kulur kannella, opaki, tawwalin, stampati fuq naħa waħda bl-iswed bis-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim u n-numru "150".

Hemm żewġ daqsijiet ta' pakketti disponibbli ta' Ofev 150 mg kapsuli:

- 30 x 1 kapsuli rotob f'folji tad-doża tal-unità perforati tal-aluminju/aluminju
- 60 x 1 kapsuli rotob f'folji tad-doża tal-unità perforati tal-aluminju/aluminju

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

### Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

### Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Il-Ġermanja

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vhutor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <http://www.ema.europa.eu>.