

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ofev 100 mg kapsuli rotob

Ofev 150 mg kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

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

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

Eċċipjent(i) b'effett magħruf:

Kull kapsula fiha 1.2 mg ta' soya lecithin.

Kull kapsula 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 huma kapsuli tal-ġelatina ratba ta' kulur lewn il-hawħ, opaki, oblungi, stampati fuq naħa waħda bl-iswed bis-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim u n-numru "100". 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).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Ofev għandha tinbeda minn tobbja esperjenzati fid-dijanjozi u l-kura tal-IPF.

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-għoti għandu jitkompli fil-ħin li jkun imiss tad-doża rakkomandata. Jekk tinqabeż doża, il-pazjent ma għandux jingħata doża oħra. M'għandhiex tingħata 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.

Fil-każ ta' interruzzjonijiet minhabba żidiet f'aspartate aminotransferase (AST) jew alanine aminotransferase (ALT) > 3x il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), meta t-transaminases jergħu 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-kliwi

Inqas minn 1% ta' doża waħda ta' nintedanib tiġi eliminata mill-kliwi (ara sezzjoni 5.2). Aġġustament fid-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment minn ħafif sa moderat tal-kliwi mhuwiex meħtieġ. Is-sigurtà, l-effikaċja, u l-farmakokinetika ta' nintedanib ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' <30 mL/min).

Indeboliment tal-fwied

Nintedanib jiġi eliminat b'mod predominanti permezz ta' tneħħija mill-bila/ippurġar (> 90%). L-esponiment żdied f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied (Child Pugh A, Child Pugh B; ara sezzjoni 5.2). F'pazjenti b'indeboliment ħafif 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 ħafif 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 jinġhata

Ofev hu għal użu orali. Il-kapsuli għandhom jittieħdu mal-ikel, jinbelgħu sħaħ mal-ilma, u ma jridux jintmagħdu jew jitfarrku.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

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 INPULSIS (ara sezzjoni 5.1), id-dijarea kienet ir-reazzjoni avversa gastrointestinali rrapportata l-aktar komuni f'62.4% kontra 18.4% tal-pazjenti kkurati b'Ofev u placebo, rispettivament (ara sezzjoni 4.8). Fil-maġġoranza tal-pazjenti, ir-reazzjoni avversa kienet ta' intensità minn ħafifa sa moderata u seħhet fl-ewwel 3 xhur tal-kura. Id-dijarea wasslet għal tnaqqis fid-doża f'10.7% tal-pazjenti u għal twaqqif ta' nintedanib f'4.4% tal-pazjenti fil-provi kliniċi.

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 interruzzjoni. Il-kura b'Ofev tista' titkompla f'doża mnaqqsa (100 mg darbtejn kuljum) jew fid-doża sħiħa (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 ħafifa għal moderata. In-nawseja wasslet għal twaqqif ta' nintedanib fi 2.0% tal-pazjenti. Ir-rimettar wassal għal twaqqif f'0.8% 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 mnaqqsa (100 mg darbtejn kuljum) jew b'doża sħiħa (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'ħal dawn (ara sezzjoni 4.2). Fuq il-bażi ta' żieda fl-esponiment, ir-riskju ta' avvenimenti avversi jista' jiżdied f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif (Child Pugh A). Pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied (Child Pugh A) għandhom jiġu kkurati b'doża mnaqqsa 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, ALKP, gamma-glutamyltransferase (GGT)) 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 jergġhu lura għall-valuri tal-linja bażi, il-kura b'Ofev tista' titkompla bid-doża sħiħa (150 mg darbtejn kuljum) jew introdotta mill-ġdid b'doża mnaqqsa (100 mg darbtejn kuljum) li wara tista' tiġi miżjuda għad-doża sħiħa (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 oġhla ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied. L-esponiment għal nintedanib żdied b'mod lineari mal-età tal-pazjent, li jista' jirriżulta wkoll f'riskju oġhla 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' hruġ ta' demm. Fil-provi INPULSIS b'Ofev, il-frekwenza ta' pazjenti li esperjenzaw fsada mill-AEs kienet ftit oghla fil-parti tal-istudju b'Ofev (10.3%) mill-parti tal-istudju bi placebo (7.8%). Epistassi mhux serja kienet l-aktar avveniment ta' hruġ ta' demm frekwenti. Avvenimenti serji ta' fsada sehhew bi frekwenzi baxxi u simili fiż-żewġ gruppi tal-kura (placebo: 1.4%; Ofev: 1.3%).

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 fl-istudji INPULSIS. Avvenimenti mhux serji u serji ta' fsada, li whud minnhom kienu fatali ġew irrappurtati fil-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq (inkluż f'pazjenti li rċewew jew li ma rċewewx terapija antikoagulanti jew mediċini 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 ta' fsada wara t-tqeghid fis-suq jinkludu, iżda mhumiex limitati għas-sistemi tal-organi gastrointestinali, respiratorji u nervużi ċentrali, bl-aktar frekwenti li huma gastrointestinali.

Avvenimenti tromboemboliċi arterjali

Pazjenti bi storja medika riċenti ta' infart mijokardijaku jew puplesija ġew esklużi mill-provi INPULSIS. Avvenimenti tromboemboliċi arterjali ġew irrappurtati b'mod mhux frekwenti: f'0.7% tal-pazjenti fil-grupp tal-kura bil-placebo u f'2.5% fil-grupp tal-kura b'nintedanib. Filwaqt li l-avvenimenti avversi li jirriflettu mard iskemiku tal-qalb kienu bbilanċjati bejn il-grupp tal-kura b'nintedanib u dak bi placebo, perċentwal oghla ta' pazjenti esperjenzaw infart mijokardijaku fil-grupp tal-kura b'nintedanib (1.6%) meta mqabbel mal-grupp tal-kura bi placebo (0.5%). Għandha tintuża kawtela meta jiġu kkurati pazjenti b'riskju kardjovaskulari oghla li jinkludi mard magħruf tal-arterja koronarja. L-interruzzjoni tal-kura għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' iskemija mijokardijaka akuta.

Tromboemboliżmu venuż

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

Perforazzjonijiet gastrointestinali

Fil-provi INPULSIS, il-frekwenza ta' pazjenti b'perforazzjoni kienet baxxa hafna fiż-żewġ gruppi ta' trattament: 0% placebo, 0.3% Ofev (li tinvolvi żewġ pazjenti). Minhabba l-mod kif jaħdem nintedanib il-pazjenti jista' jkollhom riskju miżjud ta' perforazzjoni gastrointestinali. Każijiet ta' perforazzjonijiet gastrointestinali, li whud minnhom kienu fatali, kienu rrappurtati fil-perjodu ta' wara t-tqeghid 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.

Pressjoni għolja

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

Kumplikazzjoni fil-fejqan tal-feriti

Ma ġiet osservata l-ebda frekwenza miżjuda ta' indeboliment fil-fejqan tal-feriti fil-provi INPULSIS. Ibbażat fuq il-mod kif jaħdem nintedanib jista' jfikkil 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 tinbenda biss jew - f'każ ta' interruzzjoni perioperattiva - titkompla, ibbażat fuq ġudizzju kliniku ta' fejqan adegwat tal-feriti.

L-għoti flimkien ma' pifrenidone

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, it-trattament konkomitanti ta' nintedanib flimkien ma' pifrenidone kien investigat f'pazjenti b'IPF. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, m'hemm x evidenza ta' interazzjoni

farmakokinetika rilevanti bejn medicina u ohra bejn nintedanib u pirfenidone meta jinghataw flimkien (ara sezzjoni 5.2). *Data* addizzjonali mill-prova ta' fazi IV INJOURNEY b'Ofev 150 mg darbtejn kuljum u zieda ta' pirfenidone ghal 12-il gimgha hija deskritta fis-sezzjoni 5.1. Minhabba n-numru limitat ta' pazjenti, dan l-istudju osserva biss l-aktar avvenimenti avversi frekwenti u wera zieda fl-avvenimenti avversi gastrointestinali u tendenza lejn zieda ta' avvenimenti avversi epatici. Minhabba x-xebh fil-profili ta' sigurtà għaż-żewġ prodotti mediċinali, jistgħu jkunu mistennija avvenimenti avversi addittivi, inklużi avvenimenti avversi gastrointestinali u epatici. Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' trattament konkomitanti b'pirfenidone għadu ma ġiex stabbilit.

Effett fuq l-intervall tal-QT

L-ebda evidenza tat-titwil tal-QT ma ġie 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 jinghata f'pazjenti li jistgħu jiżviluppaw titwil tal-QTc.

Reazzjoni allergika

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

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra 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 zied l-esponiment għal nintedanib b'1.61 darbiet ibbażat fuq l-AUC u 1.83 darbiet ibbażat fuq is- C_{max} fi studju ddedikat dwar l-interazzjonijiet bejn medicina u ohra. Fi studju dwar l-interazzjonijiet bejn medicina u ohra 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_{max} mal-għoti flimkien ma' rifampicin meta mqabbel mal-għoti ta' nintedanib waħdu. Jekk jinghataw 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 tal-effetti sekondarji jista' jkun jehtieg 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 medicina u ohra ma' nintedanib ibbażata fuq il-metabolizmu ta' CYP hi kkunsidrata li hi baxxa.

L-għoti flimkien ma' prodotti mediċinali ohra

Il-potenzjal għal interazzjonijiet ta' nintedanib ma' kontraċettivi ormonali ma ġiex esplorat.

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 jinghataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkunu qed jirċievu l-kura b'Ofev. Dawn għandhom jinghataw parir biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt u sa mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Ofev. Billi l-effett nintedanib fuq il-metabolizmu u l-effikaċja tal-kontraċettivi ormonali ma ġiex investigat, metodi barriera għandhom jiġu applikati bħala t-tieni forma ta' kontraċezzjoni, biex tiġi evitata t-tqala.

Tqala

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu ta' Ofev f'nisa tqal, iżda studji prekliniċi fl-animali 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.

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, għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu. It-twaqqif tal-kura b'Ofev għandu jiġi kkunsidrat.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk nintedanib/metaboliti jiġux eliminati mill-ħalib tas-sider tal-bniedem. Studji ta' qabel l-użu kliniku wrew li ammonti żgħira 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-treddiġh għandu jjieqaf 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

Nintedanib ġie studjat fi provi kliniċi ta' 1,529 pazjent li jsofru minn IPF. Id-dejta tas-sigurtà mogħtija f'dan l-gej hija bbażata fuq żewġ studji tal-Fażi III, randomizzati, double-blind, ikkontrollati bi placebo f'1,061 pazjent li jqabblu l-kura b'nintedanib 150 mg darbtejn kuljum ma' placebo għal 52 ġimgħa (INPULSIS-1 u INPULSIS-2) u bbażat fuq data osservata matul il-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Ir-reazzjonijiet avversi rrapportati l-aktar frekwenti assoċjati mal-użu ta' nintedanib jinkludu dijarea, nawseja u rimettar, uġiġh ta' żaqq, tnaqqis fl-aġtit, tnaqqis fil-piż u żieda fl-enzimi tal-fwied.

Għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi magħżula jekk jogħġbok irreferi wkoll għal sezzjoni 4.4.

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

It-tabella ta' hawn taht tipprowdi sommarju tar-reazzjonijiet avversi skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organu (SOC) MedDRA u l-kategorija ta' frekwenza.

Tabella 1 tipprowdi sommarju tal-frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs) li kienu rrapportati fil-grupp ikkurat b'nintedanib (638 pazjent) miġburin flimkien miż-żewġ provi kliniċi tal-Fażi III kkontrollati bi placebo li damu 52 ġimgħa jew mill-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq.

Il-kategoriji tal-frekwenzi kienu ddefiniti 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 tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla f'ordni ta' serjetà dejjem tonqos.

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

Frekwenza	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Komuni ($\geq 1/100 < 1/10$)	Mhux komuni ($\geq 1/1,000 < 1/100$)	Mhux maghrufa
Sistema tal-Klassifika tal-Organi				
Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika			Trombocitopenija	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Tnaqqis fil-piż, Tnaqqis fl-aptit	Deidratazzjoni	
Disturbi fil-qalb			Infart mijokardijaku	
Disturbi vaskulari		Fsada (ara sezzjoni 4.4)	Pressjoni għolja,	
Disturbi gastro-intestinali	Dijarea, Nawseja, Uġiġħ addominali	Rimettar	Pankreatite	
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Żieda fl-enzimi tal-fwied	Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT), Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST), Żieda fil-gamma glutamyl transferase (GGT)	Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina, Suffejra (iperbilirubinemija), Żieda fl-alkaline phosphatase (ALKP) fid-demmm	
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda		Raxx	Ħakk	
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja				Insuffiċjenza renali (ara sezzjoni 4.4)

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħzula*Dijarea*

Dijarea kienet irrappurtata f'62.4% tal-pazjenti kkurati b'nintedanib. L-avveniment kien irrappurtat bhala ta' intensità severa fi 3.3% ta' pazjenti kkurati b'nintedanib. Aktar minn żewġ terzi tal-pazjenti li kellhom id-dijarea rrapportaw il-bidu ta' din diġà wara l-ewwel tliet xhur ta' kura. Id-dijarea wasslet għal twaqqif tal-kura b'mod permanenti f'4.4% tal-pazjenti; inkella l-avvenimenti kienu mmanigġjati b'kura kontra d-dijarea, tnaqqis fid-doża jew twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.4).

Żieda fl-enzimi tal-fwied

Żidiet fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjoni 4.4) kienu rrapportati fi 13.6% tal-pazjenti kkurati b'nintedanib. 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.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla 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 gie solvut matul il-perjodu meta ngħatat id-doża mhux korretta, bl-ebda feġġa ta' avvenimenti oħrajn irrappurtati. Fil-każ ta' doża eċċessiva, il-kura għandha tiġi interrotta u jinbdew miżuri ġenerali ta' appoġġ kif suppost.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: *Sustanzi antineoplastiċi, inibituri tal-kinase tal-proteini*, Kodiċi ATC: *L01XE31*

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nintedanib hu inibitur ta' tyrosine kinase ta' molekuli żgħar inklużi r-riċettur tal-fattur tat-tkabbir derivat mill-plejtli (PDGFR) α u β u tar-riċettur tal-fattur tat-tkabbir fibroblast (FGFR) 1-3, u VEGFR 1-3. Nintedanib jehel b'mod kompetittiv mal-adenosine triphosphate (ATP) binding pocket ta' dawn ir-riċetturi u jimblokka s-senjalazzjoni intraċellulari. Barra minn hekk, nintedanib jinibixxi l-Flt-3 (Fms-like tyrosine-protein kinase), Lck (lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase), Lyn (tyrosine-protein kinase lyn) u Src (proto-oncogene tyrosine-protein kinase src) kinases.

Effetti farmakodinamiċi

Nintedanib jinibixxi l-attivazzjoni tal-kaskati tas-sinjalazzjoni FGFR u PDGFR li huma involuti b'mod kritiku fil-proliferazzjoni, il-migrazzjoni u d-differenzjazzjoni tal-fibroblasti/mijofibroblasti tal-pulmun, iċ-ċelluli hallmark fil-patoloġija tal-fibrozi pulmonari idjopatika. L-impatt potenzjali tal-inibizzjoni tal-VEGFR b'nintedanib u l-attività antiangiogenika ta' nintedanib fuq il-patoloġija tal-IPF għadhom mhux iċċarati sew. Fil-mudelli tal-mard prekliniċi tal-fibrozi tal-pulmun, nintedanib jeżerċita attività b'saħħitha antifibrotika u anti-infjammatorja. Nintedanib jinibixxi l-proliferazzjoni, il-migrazzjoni u t-trasformazzjoni minn fibroblast għal mijofibroblast tal-fibroblasti tal-pulmun tal-bniedem minn pazjenti bl-IPF.

Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja klinika ta' nintedanib giet studjata f'pazjenti bl-IPF f'żewġ 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 ġimgha.

Il-punt aħhari primarju kien ir-rata annwali ta' tnaqqis fil-Kapaċità Vitali Furzata (FVC). Il-punti aħharin sekondarji prinċipali kienu l-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-Kwestjonarju Respiratorju Saint George (SGRQ) wara 52 ġimgha u ż-żmien sal-ewwel taħrix 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 2 għar-riżultati tal-istudji individwali u raggruppati.

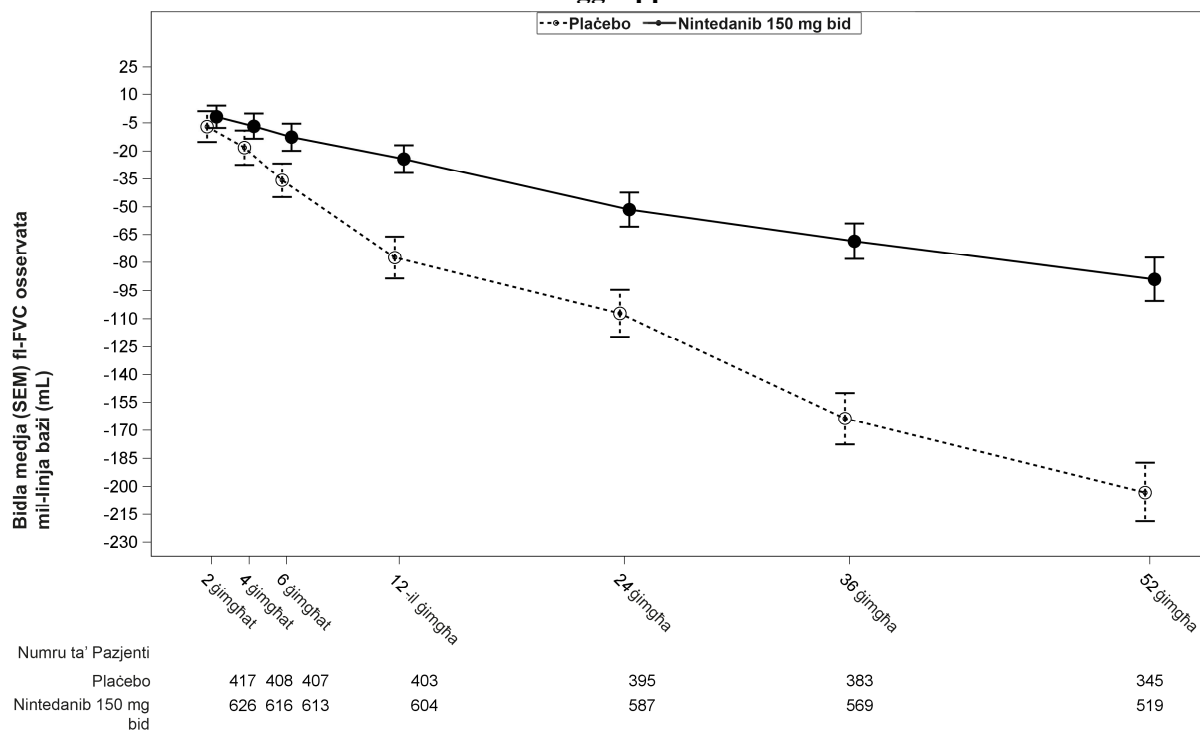
Tabella 2: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-dejta raggrupata tagħhom - sett ikkurat

	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
Rata l (SE) ta' tnaqqis fuq 52 ġimġha	-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 plaċebo						
Differenza ¹		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
¹ Stima bbażata fuq mudell ta' rigressjoni ta' koeffiċjenti aleatorji. CI: intervall ta' fiduċja						

Ir-robustezza tal-effett ta' nintedanib biex inaqqas ir-rata annwali tat-tnaqqis fl-FVC kienet ikkonfermata fl-analizzjiet kollha tas-sensittività speċifikata minn qabel. F'pazjenti b'dejta nieqsa, l-analizi primarja tassumi li t-tnaqqis f'FVC wara l-aħħar valur osservat se jkun simili għat-tnaqqis f'pazjenti oħrajn fl-istess grupp ta' kura. F'analizi dwar is-sensittività li assumiet li f'pazjenti b'dejta nieqsa f'ġimġha 52, it-tnaqqis f'FVC wara l-aħħar valur osservat se jkun l-istess bħal dak fil-pazjenti kollha fuq plaċebo, id-differenza aġġustata fir-rata annwali ta' tnaqqis bejn nintedanib u l-plaċebo 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.

Barra minn hekk, effetti simili kienu osservati fuq punti aħħarin oħrajn tal-funzjoni tal-pulmun, eż. bidla mil-linja bażi fl-FVC f'ġimġha 52 u analizzjiet tar-rispons tal-FVC li ssostanzjaw iżjed l-effetti ta' nintedanib fuq it-tnaqqis tal-progress tal-marda. 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

Analiżi 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 oġġla fil-grupp ikkurat b'nintedanib meta mqabbel mal-placebo. Riżultati simili kienu osservati fl-analiżi li użat livell limitu konservattiv ta' 10%. Ara Tabella 3 għar-riżultati tal-istudji individwali u ggruppjati.

Tabella 3: 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
livell limitu ta' 5%						
Numru (%) ta' rispons tal-FVC ¹	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 ²		0.0010		0.0011		< 0.0001
livell limitu ta' 10%						
Numru (%) ta' rispons tal-FVC ¹	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 ²		0.0007		0.1833		0.0007

¹Il-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.

²Ibbażat 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 4: Frekwenza ta' pazjenti bi tnaqqis assolut ta' $\geq 10\%$ fl-FVC % imbassar jew mewt fuq 52 ġimgha u ż-żmien sal-progressjoni fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-dejta raggruppata 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)
Paragon vs placebo ¹						
valur p ²		0.0001		0.0054		< 0.0001
Proporzjon ta' periklu ³		0.53		0.67		0.60
95% CI		(0.39, 0.72)		(0.51, 0.89)		(0.49, 0.74)
¹ Ibbażat fuq dejta miġbura sa 372 ġurnata (52 ġimgha + margini ta' 7 ijiem). ² Ibbażat fuq Log-rank test. ³ Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.						

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

Il-punteġġ totali SGRQ li jkejjel il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa (HRQoL) kien analizzat f'ġimghat 52. F'INPULSIS-2, il-pazjenti li ngħataw placebo kellhom żieda ikbar mill-punteġġ totali SGRQ tal-linja bażi meta mqabbla mal-pazjenti li ngħataw nintedanib 150 mg darbtejn kuljum. Id-deterjorazzjoni tal-HRQoL kienet iżgħar fil-grupp ikkurat b'nintedanib; id-differenza bejn il-gruppi tal-kura kienet statistikament sinifikanti (-2.69; 95% CI: -4.95, -0.43; p=0.0197).

F'INPULSIS-1, iż-żieda mil-linja bażi fil-punteġġ totali SGRQ f'ġimgha 52 kienet paragonabbli bejn nintedanib u placebo (id-differenza bejn il-gruppi ta' kura: -0.05; 95% CI -2.50, 2.40; p=0.9657). Fl-analiżi miġbura tal-provi INPULSIS, il-bidla medja stmata mil-linja bażi f'ġimgha 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 taħrix akut tal-IPF

Fil-prova INPULSIS-2, ir-riskju tal-ewwel taħrix akut tal-IPF fuq 52 ġimgha tnaqqas b'mod sinifikanti fil-pazjenti li ngħataw nintedanib meta mqabbel ma' placebo, fil-prova INPULSIS-1 ma kien hemm l-ebda differenza bejn il-gruppi tal-kura. Fl-analiżi miġbura tal-provi INPULSIS, kien osservat riskju numerikament iżjed baxx tal-ewwel taħrix akut fil-pazjenti li ngħataw nintedanib meta mqabbel ma' placebo. Ara Tabella 5 għar-rizultati tal-istudji individwali u ggruppjati.

Tabella 5: Frekwenza ta' pazjenti b'tahrix akut tal-IPF fuq 52 ġimgha u analiżi taż-żmien sal-ewwel taħrix 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	
	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 (%)	11 (5.4)	19 (6.1)	21 (9.6)	12 (3.6)	32 (7.6)	31 (4.9)
Paragun vs placebo ¹						
valur p ²		0.6728		0.0050		0.0823
Proporzjon ta' periklu ³		1.15		0.38		0.64
95% CI		(0.54, 2.42)		(0.19, 0.77)		(0.39, 1.05)
¹ Ibbażat fuq dejta miġbura sa 372 ġurnata (52 ġimgha + margini ta' 7 ijiem). ² Ibbażat fuq Log-rank test. ³ Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.						

L-avvenimenti avversi kollha ta' tahrix akut tal-IPV irrappurtati mill-investigatur kienu aġġudikati minn kumitat tal-aġġudikazzjoni "blinded". Analizi tas-sensittività speċifikata minn qabel fiż-żmien tal-ewwel taħrix akut tal-IPF 'ikkonfermat' jew 'suspettat' aġġudikat twettqet fuq id-dejta raggruppata. Il-frekwenza ta' pazjenti li kellhom tal-anqas taħrix wieħed aġġudikat li seħħ fi żmien 52 ġimgha kienet aktar baxxa fil-grupp ikkurat b'nintedanib (1.9% tal-pazjenti) milli fil-grupp ikkurat bi placebo (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). Dan jindika li r-riskju li jkun hemm l-ewwel taħrix akut tal-IPF aġġudikat kien aktar baxx b'mod statistikament sinifikanti fil-grupp ikkurat b'nintedanib milli fil-grupp ikkurat bi placebo fi kwalunkwe punt taż-żmien.

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 placebo (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 6: Mortalità bil-kawzi kollha fuq 52 ġimgha 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 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 ¹						
valur p ²		0.2880		0.2995		0.1399
Proporzjon ta' periklu ³		0.63		0.74		0.70
95% CI		(0.29, 1.36)		(0.40, 1.35)		(0.43, 1.12)
¹ Ibbażat fuq dejta miġbura sa 372 ġurnata (52 ġimgha + margini ta' 7 ijiem). ² Ibbażat fuq Log-rank test. ³ Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.						

Evidenza ta' appoġġ mir-riżultati tal-prova tal-Fażi II (1199.30) ta' Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Evidenza oħra tal-effikaċja hija pprovduta mill-prova tal-fażi II, randomizzata, double-blind, ikkontrollata bi plaċebo, għas-sejba tad-doża li kienet tinkludi grupp tad-doża nintedanib 150 mg darbtejn kuljum.

Il-rata ta' tnaqqis fl-FVC tal-punt aħhari primarju fuq 52 ġimgha kienet aktar baxxa fil-parti tal-istudju b'nintedanib (-0.060 L/sena, N=84) milli fil-parti tal-istudju bi plaċebo (-0.190 L/sena, N=83). Id-differenza stmata bejn il-gruppi ta' kura kienet ta' 0.131 L/sena (95% CI 0.027, 0.235). Id-differenza bejn il-gruppi ta' kura lahqet sinifikat statistiku nominali (p=0.0136).

Il-bidla medja stmata mil-linja bażi fil-punteġġ totali SGRQ f'ġimghat 52 kienet 5.46 għall-plaċebo, li turi deterjorament tal-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa u -0.66 għal nintedanib, li turi kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa stabbli. Id-differenza medja stmata għal nintedanib meta mqabbel ma' plaċebo kienet ta' -6.12 (95% CI: -10.57, -1.67; p=0.0071).

In-numru ta' pazjent b'taħrix akut tal-IPF fuq 52 ġimgha kien aktar baxx fil-grupp ikkurat b'nintedanib (2.3%, N=86) meta mqabbel mal-plaċebo (13.8%, N=87). Il-proporzjon ta' periklu stmat ta' nintedanib versus plaċebo kien 0.16 (95% CI 0.04, 0.71; p=0.0054).

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 ġimgha. Il-punt aħhari primarju kien il-perċentwali ta' pazjenti b'avvenimenti avversi gastrointestinali mil-linja bażi sa ġimgha 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'20 (37.7%) kontra 16 (31.4%), fi 22 (41.5%) kontra 6 (11.8%) u fi 15 (28.3%) kontra 6 (11.8%) pazjenti, ittrattati b'pirfenidone miżjud ma' nintedanib kontra nintedanib waħdu, rispettivament. Bidliet assoluti medji (SE) mil-linja bażi f'FVC f'ġimgha 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).

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-għoti 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-dożaġġ.

Wara t-tehid tal-ikel, l-esponiment ta' nintedanib żdied b'madwar 20% meta mqabbel mal-għoti 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-twaħhil ta' nintedanib mal-proteini *in vitro* fil-plażma tal-bniedem kien għoli, bi frazzjoni mwahhla 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 passaġġi 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 mistenni interazzjonijiet bejn mediċina u oħra bejn nintedanib u substrati ta' CYP, inibituri ta' CYP, jew indutturi ta' CYP.

Eliminazzjoni

It-tnehhija totali mill-plażma wara infużjoni ġol-vini kienet għolja (CL: 1,390 mL/min, 28.8% gCV). It-tnehhija 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-tnehhija mill-kliewi kienet ta' 20 mL/min (32.6% gCV). Ir-rotta ewlenija tal-eliminazzjoni tar-radjuattività assoċjata mal-medicina wara l-ġhoti orali ta' [¹⁴C] nintedanib kienet permezz ta' tnehhija mal-ippurgar/biljari (93.4% tad-doża, 2.61% gCV). Il-kontribuzzjoni tat-tnehhija mill-kliewi għat-tnehhija totali kienet baxxa (0.649% tad-doża, 26.3% gCV). L-irkupru globali ġie kkunsidrat li kien komplet (aktar minn 90%) fi żmien 4 ijiem 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 ġhoti multipli kienet ta' 1.04 drabi għas- C_{max} u 1.38 drabi għall-AUC_τ. 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.

Analizi Farmakokinetika tal-Popolazzjoni fpopolazzjonijiet speċjali

Il-proprietajiet PK ta' nintedanib kienu simili f'voluntiera b'saħħithom, pazjenti bl-IPF, u pazjenti bil-kanċer. Ibbażat fuq ir-riżultati ta' analizi tal-PK tal-Popolazzjoni (PopPK) f'pazjenti bl-IPF u kanċer ta' ċelluli mhux żgħar 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 hafif u moderat tal-kliewi (stmat mit-tnehhija tal-kreatinina), il-konsum ta' alkohol, u l-ġenotip P-gp. L-analizijiet 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 oghla bejn l-individwi tal-esponiment osservata l-effetti moderati mhumix ikkunsidrati li huma klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.4).

Età

L-esponiment għal nintedanib żdied b'mod lineari mal-età. L-AUC_{τ,ss} 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-analizi 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 ≥ 75 sena meta mqabbel ma' pazjenti li kellhom inqas minn 65 sena.

Ma tawtqux studji fil-popolazzjonijiet pedjatriċi.

Piż tal-ġisem

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

Razza

L-esponiment medju tal-popolazzjoni għal nintedanib kien 33 - 50% oghla f'pazjenti Ċiniżi, Tajwaniżi, u Indjani u 16% oghla 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 hafna, iżda fl-istess medda bħal dik għal Kawkasi.

Indeboliment tal-fwied

Fi studju ddedikat tal-fażi 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 oghla f'voluntiera b'indeboliment

tal-fwied hafif (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 oghla fuq il-baži ta' C_{max} (90% CI 4.4 - 13.2) u 8.7 drabi oghla (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 għewx 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 ircieva 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 ircieva 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 ittrattati). 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 $AUC_{\tau, ss}$ ta' pirfenidone, rispettivament (n=12 għal paragun intraindividwali). Abbaži 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).

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' zidiet fl-enzimi tal-fwied fil-firien, fil-klieb u fix-xadini Cynomolgus. Żiediet ħfief fl-enzimi tal-fwied, li ma kinux minhabba effetti avversi serji bhal dijarea, ġew osservati biss fix-xadini Rhesus.

Tossiċità fir-riproduzzjoni

Fil-firien, ġew osservati letalità embrijofetali u effetti teratoġeniċi 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 darbjet oghla milli fl-MRHD, iżda ġew osservati effetti ekwivoċi fuq l-iżvilupp tal-iskelettru 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 zgħar ta' nintedanib radjutikkettat u/jew il-metaboliti tiegħu, tneħhew fil-halib ($\leq 0.5\%$ 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 ġenotossici ma indikaw l-ebda potenzjal mutageniku għal nintedanib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

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

Ooxra 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-hażna

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

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

Ofev 100 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 erforati 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.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

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

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

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 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 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

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

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà 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)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid 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 (farmakovigilanza 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 oriġinali 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
D-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 inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru} [kowl tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

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 jintlaħaqx 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 oriġinali 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
D-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: {numru} [kowl tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

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' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ofev 100 mg kapsuli rotob Nintedanib

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina 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 mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Ofev u għalxiex jintuza
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 jintuza

Ofev fih is-sustanza attiva nintedanib u jintuza għall-kura tal-Fibrozi Pulmonarja 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 iċ-ċikatriċi u t-twebbis tal-pulmun.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ofev

Tihux Ofev:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- jekk għandek jew qatt kellek problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew qatt kellek problemi fil-kliwi,
- jekk għandek jew qatt kellek problemi ta' ħruġ ta' demm,
- jekk tiehu mediċini biex traqqaq id-demm (bħal warfarin, phenprocoumon jew heparin) biex tipprevjoni 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 qatt 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 jerġa' jibda l-kura tiegħek b'din il-mediċina.

Ibbażat fuq din l-informazzjoni, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek xi testijiet tad-demem, 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 tirċievi Ofev.

Informa lit-tabib tiegħek immedjatement waqt li qed tieħu din il-medicina,

- jekk ikollok id-dijarea. Il-kura tad-dijarea minn kmieni hi importanti (ara sezzjoni 4);
- jekk tirremetti jew tħossok ma tiflaħx (nawseja);
- jekk għandek sintomi mhux spjegati bħal sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk (suffejra), awrina skura jew kannella (kulur it-te), uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-lemin fiż-żona tal-istonku tiegħek (addome), fsada jew titbenġel b'mod aktar faċli minn normal, jew tħossok għajjeni. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi serji tal-fwied
- jekk ikollok uġiġh 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-uġiġh u n-nefha) jew steroidi (li jintużaw għall-infjammazzjoni u l-allergiji), peress li dan jista' jżid dan ir-riskju;
- jekk tħoss uġiġh, nefha, ħmura, shana fi driegħ/riġel, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' embolu tad-demem f'wahda mill-vini tiegħek (tip ta' pajp tad-demem);
- jekk ikollok għafis jew uġiġh fis-sider, normalment fuq in-naħa tax-xellug tal-ġisem, uġiġh 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.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Ofev

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħhar jew tista' tieħu xi medicini oħra, inklużi medicini li ġejjin mill-ħxejjex u medicini li jinkisbu mingħajr riċetta.

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

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

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

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

Tqala u treddiġh

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 tieħu din il-medicina.

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

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kombinazzjoni effettiva ta' kontraċezzjoni, li jinkludu metodi barriera bħala t-tieni forma ta' kontraċezzjoni, waqt li jkunu qed jieħdu 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.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement jekk toħroġ tqila waqt il-kura b'Ofev.

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 ffit li xejn effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflahx.

Ofev fih soya lecithin

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

3. Kif għandek tiehu Ofev

Dejjem għandek tiehu din il-medicina 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 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 u tfarrakx il-kapsuli. Hu rakkomandat li tiehu l-kapsuli mal-ikel, i.e. waqt jew immedjatement qabel jew wara ikla.

Tiħux 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-medicina. M'għandekx tnaqqas id-doża jew twaqqaf il-kura waħdek mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Jekk tiehu Ofev aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement.

Jekk tinsa tiehu Ofev

Tiħux żewġ kapsuli flimkien jekk tkun insejt tiehu d-doża tiegħek ta' qabel. Għandek tiehu d-doża ta' 100 mg li jkun imiss ta' Ofev kif ippjanat fil-ħin skedat li jkun imiss rakkomandat mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Ofev

M'għandekx tieqaf tiehu Ofev mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel. Hu importanti li tiehu 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 immedjatement. 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:

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

- Thossok imdardar (nawseja)
- Uġiġh 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

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

- Pankreatite
- Problemi serji fil-fwied
- Għadd ta' plejtlits baxx (trombocitopenija)
- Pressjoni tad-demem għolja (pressjoni għolja).
- Suffeġra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-għajnejn minhabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Hakk
- Attak ta' qalb

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

- Insufficjenza tal-kliwi

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mnizzla 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.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu 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)

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-hawħ, 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

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

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 Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vhutor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għiet 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 u jintuża għall-kura tal-Fibrozi Pulmonarja Idjopatika (IPF).

IPF hija kundizzjoni fejn it-tessut fil-pulmun tiegħek jeħxien, 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 iċ-ċikatriċi u t-twebbis tal-pulmun.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ofev

Tiħux Ofev:

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

- jekk għandek jew qatt kellek problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew qatt kellek problemi fil-kliwi,
- jekk għandek jew qatt kellek problemi ta' ħruġ ta' demm,
- jekk tiehu mediċini biex traqqaq id-demm (bħal warfarin, phenprocoumon jew heparin) biex tipprevjani 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 qatt 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 jerġa' jibda l-kura tiegħek b'din il-mediċina.

Ibbażat fuq din l-informazzjoni, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek xi testijiet tad-demmm, 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 tirċievi Ofev.

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

- jekk ikollok id-dijarea. Il-kura tad-dijarea minn kmieni hi importanti (ara sezzjoni 4);
- jekk tirremetti jew tħossok ma tiflaħx (nawseja);
- jekk għandek sintomi mhux spjegati bħal sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk (suffejra), awrina skura jew kannella (kulur it-te), uġiġħ fin-naħa ta' fuq tal-lemin fiż-żona tal-istonku tiegħek (addome), fsada jew titbenġel b'mod aktar faċli minn normal, jew tħossok għajjeni. 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 jitrattaw l-uġiġħ u n-nefha) jew steroidi (li jintużaw għall-infjammazzjoni u l-allerġiji), peress li dan jista' jżid dan ir-riskju;
- jekk tħoss uġiġħ, nefha, ħmura, šhana fi driegħ/riġel, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' embolu tad-demmm f'wahda mill-vini tiegħek (tip ta' pajp tad-demmm);
- 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' demmm maġġuri.

Tfal u adolexxenti

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

Medicini oħra u Ofev

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

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

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

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

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

Tqala u treddiġħ

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

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

Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw kombinazzjoni effettiva ta' kontraċezzjoni, li jinkludu metodi barriera bħala t-tieni forma ta' kontraċezzjoni, waqt li jkunu qed jieħdu 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.

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqala waqt il-kura b'Ofev.

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 ffit li xejn effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflahx.

Ofev fih soya lecithin

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

3. Kif għandek tiehu Ofev

Dejjem għandek tiehu din il-medicina 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 hin 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 u tfarrakx il-kapsuli. Hu rakkomandat li tiehu l-kapsuli mal-ikel, i.e. waqt jew immedjatement qabel jew wara ikla.

Tiħux 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 tiehu 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 tiehu Ofev aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatement.

Jekk tinsa tiehu Ofev

Tiħux żewġ kapsuli flimkien jekk tkun insejt tiehu d-doża tiegħek ta' qabel. Għandek tiehu d-doża ta' 150 mg li jkun imiss ta' Ofev kif ipjanat fil-hin skedat li jkun imiss rakkomandat mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tiehu Ofev

M'għandekx tieqaf tiehu Ofev mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel. Hu importanti li tiehu 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 mehtieg li toqghod attent b' mod speċjali jekk ikollok l-effetti sekondarji li g'ejjin 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-gisem tiegħek. Mal-ewwel sinjali ta' dijarea, ixrob hafna fluwidi u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement. Ibda kura adattata kontra d-dijarea, eż. b'loperamide, kemm jista' jkun malajr.

L-effetti sekondarji li g'ejjin ġew osservati matul il-kura b'din il-medicina:

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

- Thossok imdardar (nawseja)
- Ugiġh fil-parti t'isfel tal-gisem (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

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

- Pankreatite
- 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 minhabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Ħakk
- Attak ta' qalb

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

- Insuffiċjenza tal-kliewi

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 oriġinali sabiex tilqa' mill-umdiġa.

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

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadexx 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)
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 jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

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

Manifattur

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

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 Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vhutor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

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>.