

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ofev 100 mg capsule moi

Ofev 150 mg capsule moi

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă conține nintedanib 100 mg (sub formă de esilat)

O capsulă conține nintedanib 150 mg (sub formă de esilat)

### Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă conține lecitină de soia 1,2 mg.

Fiecare capsulă conține lecitină de soia 1,8 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale (capsulă)

Ofev 100 mg capsule moi se prezintă sub formă de capsule gelatinoase moi de culoarea piersicii, opace, alungite, imprimate cu negru pe una din părți cu simbolul companiei Boehringer Ingelheim și cu cifra „100”.

Ofev 150 mg capsule moi se prezintă sub formă de capsule gelatinoase moi de culoare maronie, opace, alungite, imprimate cu negru pe una din părți cu simbolul companiei Boehringer Ingelheim și cu cifra „150”.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Ofev este indicat la adulți pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Ofev trebuie inițiat de către medici specializați în diagnosticul și tratamentul FPI.

#### Doze

Doza recomandată este de nintedanib 150 mg de două ori pe zi, administrată la interval de aproximativ 12 ore.

Doza zilnică de 100 mg de două ori pe zi este recomandată a fi utilizată numai la pacienții care nu tolerează doza zilnică de 150 mg de două ori pe zi.

Dacă este omisă o doză, administrarea trebuie reluată cu următoarea doză recomandată, conform programului de administrare. Dacă este omisă o doză, pacientul nu trebuie să utilizeze o doză suplimentară. Doza zilnică maximă recomandată de 300 mg nu trebuie depășită.

#### *Ajustări ale dozei*

În afara tratamentului simptomatic, dacă este cazul, abordarea terapeutică a reacțiilor adverse ale Ofev (vezi pct. 4.4 și 4.8) ar putea include scăderea dozei și întreruperea temporară a tratamentului până când reacția adversă specifică s-a remis până la niveluri care permit continuarea tratamentului.

Tratamentul cu Ofev poate fi reluat cu doza totală (150 mg de două ori pe zi) sau cu o doză scăzută (100 mg de două ori pe zi). Dacă pacientul nu tolerează doze de 100 mg de două ori pe zi, tratamentul cu Ofev trebuie oprit.

În caz de întreruperi din cauza creșterii concentrațiilor aspartat aminotransferazei (AST) sau alanin aminotransferazei (ALT) > 3 ori limita superioară a valorilor normale (LSVN), după ce transaminazele au revenit la valorile inițiale, tratamentul cu Ofev poate fi reluat cu o doză scăzută (100 mg de două ori pe zi), care poate fi ulterior crescută până la doza totală (150 mg de două ori pe zi) (vezi pct. 4.4 și 4.8).

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Pacienți vârstnici ( $\geq 65$ ani)*

Nu au fost observate diferențe globale în ceea ce privește siguranța și eficacitatea la pacienții vârstnici. Nu este necesară ajustarea prealabilă a dozei pe baza vârstei pacientului. Necesitatea scăderii dozei poate fi mai mare la pacienții cu vârsta  $\geq 75$  ani, în vederea gestionării reacțiilor adverse (vezi pct. 5.2).

##### *Insuficiență renală*

Mai puțin de 1% dintr-o doză unică de nintedanib se excretă pe cale renală (vezi pct. 5.2). Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată. Siguranța, eficacitatea și farmacocinetica nintedanibului nu au fost studiate la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei < 30 ml/min).

##### *Insuficiență hepatică*

Nintedanib este eliminat predominant prin excreție biliară/fecală (> 90%). Expunerea a fost crescută la pacienții cu insuficiență hepatică (clasa A, clasa B conform clasificării Child Pugh; vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh), doza recomandată de Ofev este de 100 mg de două ori pe zi, la interval de aproximativ 12 ore. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh), trebuie să fie avută în vedere întreruperea sau oprirea tratamentului pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse. Siguranța și eficacitatea nintedanibului nu au fost investigate la pacienții cu insuficiență hepatică clasa B și C conform clasificării Child Pugh. La pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh) și severă (clasa C conform clasificării Child Pugh) nu se recomandă tratamentul cu Ofev (vezi pct. 5.2).

##### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea administrării Ofev la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### Mod de administrare

Ofev este destinat administrării orale. Capsulele trebuie administrate cu alimente, înghițite întregi, cu apă, și nu trebuie mestecate sau zdrobite.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la nintedanib, arahide sau soia, sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

## 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

### Tulburări gastro-intestinale

#### *Diaree*

În cadrul studiilor clinice INPULSIS (vezi pct. 5.1), diareea a fost reacția adversă gastro-intestinală cel mai frecvent raportată la 62,4% față de 18,4% dintre pacienții cărora li s-a administrat Ofev și, respectiv, placebo (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienților această reacție adversă a fost de intensitate ușoară până la moderată și a apărut în decursul primelor 3 luni de tratament. În cadrul studiilor clinice, diareea a dus la scăderea dozei la 10,7% dintre pacienți și la întreruperea tratamentului cu nintedanib la 4,4% dintre pacienți.

În perioada ulterioară punerii pe piață, au fost raportate cazuri grave de diaree care duc la deshidratare și tulburări electrolitice. Pacienții trebuie tratați de la apariția primelor semne prin hidratare adecvată și medicamente antidiareice, de exemplu loperamida, și poate necesita întreruperea tratamentului. Tratamentul cu Ofev poate fi reluat cu o doză scăzută (100 mg de două ori pe zi) sau cu doza totală (150 mg de două ori pe zi). În caz de diaree severă persistentă în pofida tratamentului simptomatic, administrarea Ofev trebuie oprită.

#### *Greață și vărsături*

Greața și vărsăturile au fost reacțiile adverse gastro-intestinale raportate frecvent (vezi pct. 4.8). La majoritatea pacienților cu greață și vărsături, evenimentul a fost de intensitate ușoară până la moderată. Greața a dus la întreruperea tratamentului cu nintedanib la 2,0% dintre pacienți. Vărsăturile au dus la întreruperea tratamentului la 0,8% dintre pacienți.

Dacă simptomele persistă în pofida tratamentului suportiv (incluzând tratament antiemetic) adecvat, pot fi necesare scăderea dozei sau întreruperea tratamentului. Tratamentul poate fi reluat cu o doză scăzută (100 mg de două ori pe zi) sau cu doza totală (150 mg de două ori pe zi). În cazul simptomelor severe persistente, tratamentul cu Ofev trebuie oprit.

### Funcția hepatică

Siguranța și eficacitatea Ofev nu au fost studiate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh) sau severă (clasa C conform clasificării Child Pugh). Prin urmare, tratamentul cu Ofev nu este recomandat la acești pacienți (vezi pct. 4.2). Din cauza expunerii crescute, riscul de reacții adverse poate fi crescut la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh). Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh) trebuie tratați cu o doză redusă de Ofev (vezi pct. 4.2 și 5.2).

În asociere cu tratamentul cu nintedanib au fost observate cazuri de leziuni hepatice induse de medicament, inclusiv leziuni hepatice severe cu rezultat letal. Majoritatea evenimentelor hepatice se produc în primele trei luni de tratament. Prin urmare, concentrațiile transaminazelor hepatice și ale bilirubinei trebuie investigate înainte de începerea tratamentului și în prima lună de tratament cu Ofev. Pacienții trebuie să fie apoi monitorizați la intervale regulate pe durata următoarelor două luni de tratament și apoi periodic (de exemplu la fiecare vizită a pacientului) sau după cum este indicat din punct de vedere clinic.

Creșterile concentrațiilor enzimelor hepatice (ALT, AST, FAL, gama-glutamiltransferaza (GGT)) și ale bilirubinei au fost reversibile la reducerea sau întreruperea administrării dozei, în majoritatea cazurilor. În cazul în care sunt determinate creșteri ale concentrațiilor transaminazelor (AST sau ALT) > 3x LSVN, se recomandă scăderea dozei sau întreruperea tratamentului cu Ofev, iar pacientul trebuie monitorizat îndeaproape. După ce transaminazele au revenit la valorile inițiale, tratamentul cu Ofev poate fi reluat cu doza totală (150 mg de două ori pe zi) sau reluat cu o doză scăzută (100 mg de două ori pe zi), care poate fi ulterior crescută până la doza totală (vezi pct. 4.2). În cazul în care orice creșteri ale valorilor analizelor hepatice sunt asociate cu semne clinice sau simptome de afectare hepatică, de exemplu icter, tratamentul cu Ofev trebuie oprit în mod permanent. Trebuie căutate cauzele alternative ale creșterilor concentrațiilor enzimelor hepatice.

Pacienții cu o greutate corporală scăzută (< 65 kg), pacienții asiatici și femeile prezintă un risc mai crescut de creșteri ale enzimelor hepatice. Expunerea la nintedanib a crescut linear cu vârsta pacientului, ceea ce poate duce la un risc mai mare de apariție a creșterilor concentrațiilor enzimelor hepatice (vezi pct. 5.2). Se recomandă monitorizarea strictă la pacienții care prezintă factori de risc de acest tip.

#### Funcția renală

În timpul utilizării nintedanibului au fost raportate cazuri de disfuncție renală/insuficiență renală, uneori cu rezultat letal (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați în timpul tratamentului cu nintedanib, acordând o atenție specială pacienților care prezintă factori de risc pentru disfuncție renală/insuficiență renală. În caz de disfuncție renală/insuficiență renală, trebuie avută în vedere ajustarea tratamentului (vezi pct. 4.2 Ajustări ale dozei).

#### Hemoragie

Inhibarea receptorilor pentru factorul de creștere endotelial vascular (RFCEV) ar putea fi asociată cu un risc crescut de hemoragie. În cadrul studiilor clinice INPULSIS cu Ofev, frecvența pacienților care au prezentat EA de tipul hemoragiilor a fost ușor crescută în grupul cu Ofev (10,3%) comparativ cu grupul cu placebo (7,8%). Cel mai frecvent eveniment hemoragic a fost epistaxisul, dar nu de intensitate gravă. Evenimente hemoragice grave au apărut cu frecvențe scăzute joase și similare în cele două grupuri de tratament (placebo 1,4%; Ofev: 1,3%).

Pacienții cu risc cunoscut de hemoragie, incluzând pacienții cu predispoziție congenitală la hemoragie sau pacienții cărora li s-a administrat o doză completă de tratament anticoagulant, nu au fost incluși în studiile INPULSIS. În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate evenimente hemoragice non - grave și grave, dintre care unele au fost letale, (inclusiv la pacienți cu sau fără tratament concomitent cu anticoagulante sau cu alte medicamente care ar putea cauza hemoragie). Prin urmare, acestor pacienți trebuie să li se administreze tratament cu Ofev numai dacă beneficiul prevăzut depășește riscul potențial. Evenimentele hemoragice din perioada ulterioară punerii pe piață includ, fără limitare, sistemele organelor gastro-intestinale, respiratorii și sistemul nervos central, cele mai frecvente fiind gastro-intestinale.

#### Evenimente tromboembolice arteriale

Pacienții cu antecedente recente de infarct miocardic sau accident vascular cerebral au fost excluși din studiile INPULSIS. Evenimentele tromboembolice arteriale au fost mai puțin frecvent raportate: la 0,7% dintre pacienții din grupul cu placebo și la 2,5% dintre pacienții din grupul de tratament cu nintedanib. În timp ce reacțiile adverse care reflectă boala cardiacă ischemică au fost echilibrate între grupurile cu nintedanib și placebo, un procent mai mare de pacienți a prezentat infarct miocardic în grupul cu nintedanib (1,6%) comparativ cu grupul cu placebo (0,5%). Se impune prudență atunci când se administrează tratamentul la pacienții cu risc cardiovascular crescut, incluzând arteriopatie coronariană diagnosticată. Întreruperea tratamentului trebuie avută în vedere la pacienții care dezvoltă semne și simptome de ischemie miocardică acută.

#### Tromboembolie venoasă

În cadrul studiilor INPULSIS nu s-a observat un risc crescut de tromboembolie venoasă la pacienții tratați cu nintedanib. Din cauza mecanismului de acțiune al nintedanibului, pacienții ar putea prezenta un risc crescut de evenimente tromboembolice.

#### Perforații gastro-intestinale

În cadrul studiilor INPULSIS, procentul pacienților care au prezentat perforații a fost foarte scăzut în ambele grupuri de tratament: 0% în grupul cu administrare placebo, 0,3% în grupul cu tratament cu Ofev (implicând doi pacienți). Din cauza mecanismului de acțiune al nintedanibului, pacienții ar putea prezenta un risc crescut de perforație gastro-intestinală. În perioada ulterioară punerii pe piață au fost raportate cazuri de perforații gastro-intestinale, dintre care unele au fost letale. Se impune prudență deosebită atunci când se administrează tratamentul la pacienții cărora li s-au efectuat anterior intervenții chirurgicale abdominale, la pacienții cu antecedente de ulcer gastro-duodenal, boală diverticulară sau cărora li se administrează concomitent corticosteroizi sau AINS. Administrarea Ofev

trebuie începută la cel puțin 4 săptămâni după o intervenție chirurgicală abdominală. Tratamentul cu Ofev trebuie oprit permanent la pacienții care dezvoltă perforație gastro-intestinală.

#### Hipertensiune arterială

Administrarea Ofev poate crește tensiunea arterială. Măsurarea tensiunii arteriale sistemice trebuie efectuată periodic, conform indicațiilor clinice.

#### Complicații ale vindecării plăgii

În cadrul studiilor clinice INPULSIS nu s-a observat o frecvență crescută a tulburărilor legate de vindecarea plăgii. Pe baza mecanismului de acțiune, nintedanib poate afecta vindecarea plăgii. Nu s-au efectuat studii specifice care să investigheze efectul nintedanibului asupra vindecării plăgii. Ca urmare, tratamentul cu Ofev trebuie început sau - în cazul întreruperii perioperatorii - reluat numai în funcție de evaluarea clinică a vindecării adecvate a plăgii.

#### Administrarea concomitentă cu pirfenidonă

În cadrul unui studiu farmacocinetic specific, tratamentul concomitent cu nintedanib și pirfenidonă a fost investigat la pacienți cu FPI. Pe baza acestor rezultate, nu există dovezi ale unei interacțiuni farmacocinetice intermedicamentoase relevante între nintedanib și pirfenidonă atunci când sunt administrate în asociere (vezi pct. 5.2). La pct. 5.1 sunt descrise date suplimentare din studiul de fază IV INJOURNEY efectuat cu Ofev 150 mg de două ori pe zi și adăugare de pirfenidonă timp de 12 săptămâni. Având în vedere numărul limitat de pacienți, acest studiu a detectat numai cele mai frecvente reacții adverse și a indicat o creștere a incidenței reacțiilor adverse gastro-intestinale și o tendință de creștere a incidenței reacțiilor adverse hepatice. Dată fiind similaritatea profilurilor de siguranță pentru ambele medicamente, pot fi așteptate reacții adverse cu efect aditiv, inclusiv reacții adverse gastro-intestinale și hepatice. Raportul beneficiu/risc al tratamentului concomitent cu pirfenidonă nu a fost stabilit.

#### Efectul asupra intervalului QT

În cadrul programului de studii clinice privind nintedanib, nu s-au observat dovezi privind prelungirea intervalului QT (pct. 5.1). Deoarece se cunoaște faptul că alți inhibitori de tirozin kinază exercită un efect asupra intervalului QT, se impune prudență atunci când se administrează nintedanib la pacienții care pot prezenta o prelungire a intervalului QTc.

#### Reacții alergice

Produsele dietetice pe bază de soia sunt cunoscute prin faptul că provoacă reacții alergice, incluzând anafilaxie severă la persoane cu alergie la soia. Pacienții cu alergie cunoscută la proteine din arahide prezintă un risc crescut de reacții severe la produsele pe bază de soia.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### Glicoproteină P (gp P)

Nintedanib este un substrat al gp P (vezi pct. 5.2). Administrarea concomitentă cu ketoconazol, un inhibitor puternic al gp P, a determinat creșterea expunerii la nintedanib de 1,61 ori pe baza ASC și de 1,83 ori pe baza  $C_{max}$ , în cadrul unui studiu specific privind interacțiunile medicamentoase. În cadrul unui studiu privind interacțiunile medicamentoase în care s-a administrat rifampicină, un inductor puternic al gp P, expunerea la nintedanib a scăzut la 50,3% pe baza ASC și la 60,3% pe baza  $C_{max}$ , după administrarea concomitentă a rifampicinei, comparativ cu monoterapia cu nintedanib. În cazul în care se administrează concomitent cu Ofev, inhibitorii puternici ai gp P (de exemplu ketoconazol, eritromicină sau ciclosporină) pot crește expunerea la nintedanib. În aceste cazuri, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru determinarea tolerabilității la nintedanib. În cadrul abordării terapeutice a reacțiilor adverse poate fi necesară întreruperea, scăderea dozei sau oprirea tratamentului cu Ofev (vezi pct. 4.2).

Inductorii puternici ai gp P (de exemplu rifampicină, carbamazepină, fenitoină și sunătoarea) pot scădea expunerea la nintedanib. Trebuie avută în vedere selectarea unui medicament concomitent alternativ, cu potențial de inducție al gp P absent sau minim.

#### Sistemul enzimatic al citocromului (CYP)

Numai un procent minor din metabolizarea nintedanibului s-a efectuat pe calea citocromului CYP. Nintedanib și metaboliții acestuia, partea acidă liberă BIBF 1202 și glucuroconjugatul acestuia, BIBF 1202 glucuronid, nu au determinat inhibiția sau inducția izoenzimelor CYP în cadrul studiilor preclinice (vezi pct. 5.2). Prin urmare, probabilitatea interacțiunilor medicamentoase cu nintedanib pe baza metabolismului CYP este considerată a fi scăzută.

#### Administrarea concomitentă cu alte medicamente

Nu s-a studiat posibilitatea interacțiunilor nintedanib cu contraceptivele hormonale.

### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

#### Femei aflate la vârsta fertilă / Contracepție la femei

Nintedanib poate provoca afectare fetală la om (vezi pct. 5.3). Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie sfătuite să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Ofev. Acestea trebuie sfătuite să utilizeze măsuri contraceptive adecvate pe parcursul tratamentului și timp de cel puțin 3 luni după ultima doză de Ofev. Deoarece nu a fost investigat efectul produs de nintedanib asupra metabolizării și eficacității contraceptivelor hormonale, trebuie aplicate metodele contraceptive de barieră ca formă secundară de contracepție, pentru a evita sarcina.

#### Sarcina

Nu există informații privind utilizarea Ofev la femeile gravide, dar studiile preclinice la animale au demonstrat toxicitate asupra funcției de reproducere în cazul administrării acestei substanțe active (vezi pct. 5.3). Având în vedere faptul că nintedanib poate provoca afectare fetală la om, nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Trebuie să se recomande pacientelor să anunțe medicul sau farmacistul dacă devin gravide în timpul tratamentului cu Ofev.

Dacă pacienta devine gravidă în timp ce i se administrează Ofev, trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt. Trebuie luată în considerare terminarea tratamentului cu Ofev.

#### Alăptarea

Nu există informații cu privire la excreția de nintedanib și a metaboliților acestuia în laptele uman. Studiile preclinice au demonstrat că mici cantități de nintedanib și metaboliți ai acestuia ( $\leq 0,5$  % din doza administrată) au fost excretate în lapte la femelele de șobolan aflate în perioada de lactație. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Ofev.

#### Fertilitatea

Pe baza investigațiilor preclinice nu există dovezi privind afectarea fertilității masculine (vezi pct. 5.3). Din studiile de toxicitate subcronică și cronică, nu există dovezi privind afectarea fertilității la femelele de șobolan la niveluri de expunere sistemică comparabile cu doza maximă recomandată la om (DMRO) de 150 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Ofev are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Se recomandă prudență atunci când pacienții conduc vehicule sau folosesc utilaje în timpul tratamentului cu Ofev.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumat al profilului de siguranță

În cadrul studiilor clinice, nintedanib a fost studiat la 1529 pacienți cu FPI. Datele privind siguranța furnizate în continuare au la bază două studii clinice de fază III, randomizate, dublu orb, placebo controlate, la care au participat 1061 pacienți, în care tratamentul cu nintedanib 150 mg de două ori pe

zi a fost comparat cu placebo, timp de 52 săptămâni (INPULSIS-1 și INPULSIS-2) și pe baza datelor observate în perioada ulterioară punerii pe piață.

Cel mai frecvent raportate reacții adverse asociate cu administrarea nintedanibului includ diaree, greață și vărsături, durere abdominală, apetit alimentar scăzut, scădere ponderală și creștere a concentrațiilor enzimelor hepatice.

Pentru abordarea terapeutică a reacțiilor adverse selectate vezi și pct. 4.4.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul de mai jos prezintă un rezumat al reacțiilor adverse în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și de categoria de frecvență.

Tabelul 1 prezintă rezumatul frecvențelor reacțiilor adverse la medicament (RAM) care au fost raportate în grupul cu nintedanib (638 pacienți) cumulate din cele două studii clinice de fază III, placebo controlate, cu durata de 52 săptămâni, sau din perioada ulterioară punerii pe piață.

Categoriile de frecvență sunt definite utilizând următoarea convenție:

foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10\ 000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10\ 000$ ); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.



**Tabelul 1: Rezumatul RAM în funcție de categoria de frecvență**

<b>Frecvență</b> <b>Clasificare pe</b> <b>aparate,</b> <b>sisteme și</b> <b>organe</b>	<b>Foarte</b> <b>frecvente</b> <b>(≥ 1/10)</b>	<b>Frecvente</b> <b>(≥ 1/100 și &lt; 1/10)</b>	<b>Mai puțin</b> <b>frecvente</b> <b>(≥ 1/1000</b> <b>și &lt; 1/100)</b>	<b>Cu frecvență</b> <b>necunoscută</b>
Tulburări hematologice și limfatice			Trombocitopenie	
Tulburări metabolice și de nutriție		Scădere ponderală, Apetit alimentar scăzut	Deshidratare	
Tulburări cardiace			Infarct miocardic	
Tulburări vasculare		Sângerare (vezi pct. 4.4)	Hipertensiune arterială	
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, Greață, Durere abdominală	Vărsături	Pancreatită	
Tulburări hepatobiliare	Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice	Creșterea concentrației alanin aminotransferazei (ALT), Creșterea concentrației aspartat aminotransferazei (AST), Creșterea concentrației gama glutamiltransferazei (GGT)	Afectare hepatică indusă de medicament, Hiperbilirubinemie, Creșterea concentrației fosfatazei alcaline serice (FAL)	
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Erupție cutanată tranzitorie	Prurit	
Tulburări renale și ale căilor urinare				Insuficiență renală (vezi pct. 4.4)

Descrierea anumitor reacții adverse

*Diaree*

Diareea a fost raportată la 62,4% dintre pacienții tratați cu nintedanib. Evenimentul a fost raportat ca având intensitate severă la 3,3% dintre pacienții tratați cu nintedanib. Mai mult de două treimi dintre pacienții care au prezentat diaree au raportat prima manifestare a acesteia încă din primele trei luni de tratament. Diareea a dus la oprirea permanentă a tratamentului la 4,4% dintre pacienți; în celelalte cazuri, reacțiile adverse s-au remis după administrarea tratamentului antidiareic, scăderea dozei sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.4).

*Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice*

Creșteri ale concentrațiilor enzimelor hepatice (vezi pct. 4.4) au fost raportate la 13,6% dintre pacienții tratați cu nintedanib. Creșterile concentrațiilor enzimelor hepatice au fost reversibile și nu au fost asociate cu boală hepatică cu manifestări clinice.

Pentru informații ulterioare privind grupe speciale de pacienți, măsuri recomandate și ajustări ale dozelor în caz de diaree și creșteri ale concentrațiilor enzimelor hepatice, vezi pct. 4.4 și, respectiv, 4.2.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

### **4.9 Supradozaj**

Nu există antidot specific sau tratament pentru supradozajul cu Ofev. În cadrul programului oncologic, doi pacienți au prezentat un supradozaj de maxim 600 mg de două ori pe zi, timp de cel mult opt zile. Reacțiile adverse observate au fost compatibile cu profilul de siguranță cunoscut al nintedanibului, și anume creșteri ale concentrațiilor enzimelor hepatice și simptome gastro-intestinale. Ambii pacienți și-au revenit după aceste reacții adverse. În cadrul studiului INPULSIS, un pacient a fost expus accidental la o doză zilnică de 600 mg, timp de 21 zile în total. A apărut o reacție adversă (rinofaringită) care nu a fost gravă și care s-a remis pe parcursul perioadei de dozare incorectă, fără raportarea altor reacții adverse. În caz de supradozaj, tratamentul trebuie întrerupt și trebuie adoptate măsurile de susținere generale, după cum este necesar.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Alte antineoplazice, inhibitori de protein-kinază, codul ATC: L01XE31

#### Mecanism de acțiune

Nintedanib este un inhibitor de tirozin kinază cu moleculă mică, acțiunea sa inhibitorie incluzând receptorii factorului de creștere derivat din plachetele vine (PDGFR)  $\alpha$  și  $\beta$ , receptorii factorului de creștere fibroblastic (FGFR) 1-3 și RFCEV 1-3. Nintedanib se leagă competitiv de situsul de legare al adenozin trifosfat (ATP) al acestor receptori și blochează semnalizarea intracelulară. În plus, nintedanibul inhibă kinazele Flt-3 (protein-tirozin kinaza de tip Fms), Lck (protein-tirozin kinaza specifică limfocitelor), Lyn (protein-tirozin kinaza lyn) și Src (protein-tirozin kinaza proto-oncogenă src).

#### Efecte farmacodinamice

Nintedanib inhibă activarea cascadelor de semnalizare ale FGFR and PDGFR, implicate în mod critic în proliferarea, migrarea și diferențierea fibroblaștilor/miofibroblaștilor pulmonari, celule caracteristice în patologia fibrozei pulmonare idiopatice. În prezent nu sunt complet elucidate aspectele privind impactul potențial pe care îl are inhibiția RFCEV de către nintedanib și activitatea antiangiogenă a acestui medicament asupra patologiei FPI. În modelele preclinice de boală privind fibroza pulmonară, nintedanib exercită o activitate antifibrotică și antiinflamatorie puternică. Nintedanib inhibă proliferarea, migrarea și transformarea în miofibroblaști a fibroblaștilor pulmonari umani la pacienții cu FPI.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea clinică a nintedanibului a fost studiată la pacienți cu FPI în cadrul a două studii clinice de fază III, randomizate, în dublu-orb, placebo controlate, cu design identic (INPULSIS-1 (1199.32) și INPULSIS-2 (1199.34)). Pacienții cu o valoare anticipată a CVF la momentul inițial < 50% sau cu capacitatea de difuzare a monoxidului de carbon (DLCO, corectată pentru valoarea anticipată a hemoglobinei) < 30% la momentul inițial au fost excluși din studiile clinice. Pacienții au fost randomizați în raport 3:2 pentru a li se administra tratament cu Ofev 150 mg sau placebo de două ori pe zi, timp de 52 de săptămâni.

Criteriul principal de evaluare a fost frecvența anuală de scădere a capacității vitale forțate (CVF). Criteriile secundare cheie de evaluare au fost modificarea, față de valoarea inițială, a scorului total în chestionarul Saint George privind tulburările respiratorii (*Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ)) la 52 de săptămâni și timpul până la prima exacerbare acută a FPI.

#### Frecvența anuală de scădere a CVF

Frecvența anuală de scădere a CVF (în ml) a fost semnificativ scăzută la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo. Efectul tratamentului a fost consistent în ambele studii clinice. Vezi Tabelul 2 pentru rezultatele studiilor individuale și cumulate.

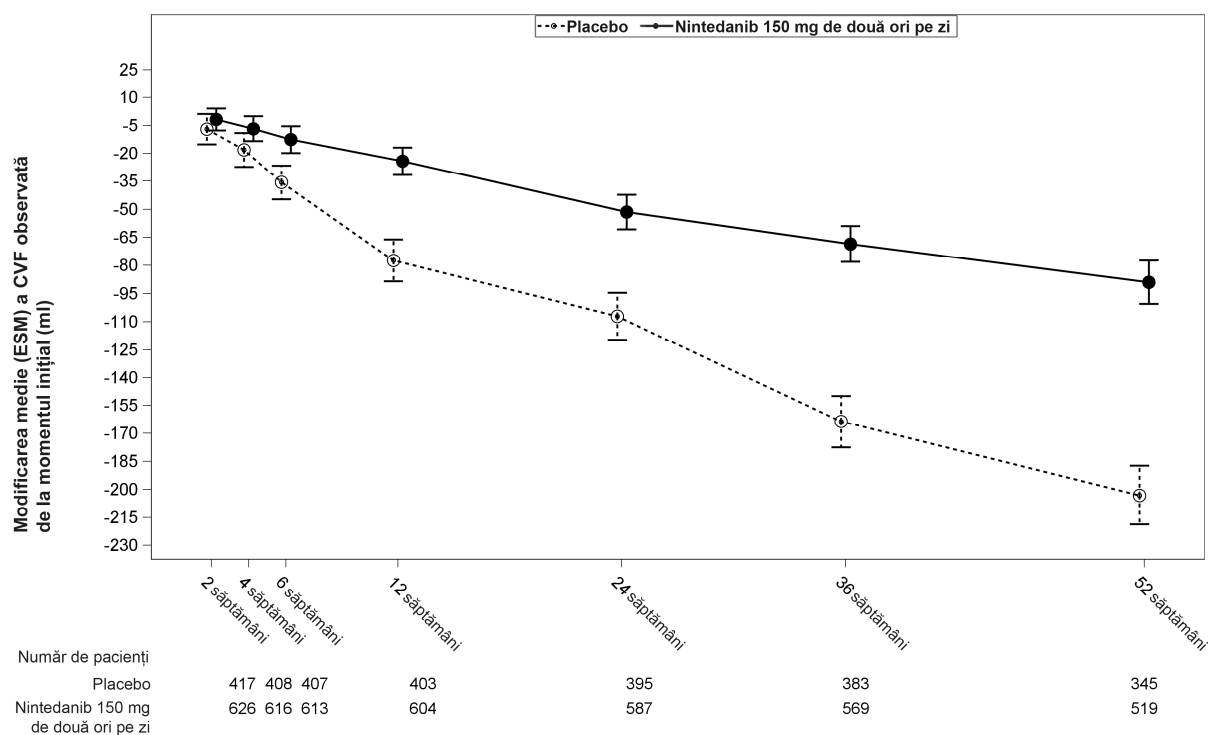
**Tabelul 2: Frecvența anuală de scădere a CVF (ml) în cadrul studiilor INPULSIS-1, INPULSIS-2 și în datele cumulate ale acestora - grupul de pacienți tratați**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 și INPULSIS-2 Cumulat	
	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi
Număr de pacienți analizați	204	309	219	329	423	638
Frecvența <sup>1</sup> (SE) de scădere în decurs de 52 săptămâni	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
<b>Comparație cu placebo</b>						
Diferență <sup>1</sup>		125,3		93,7		109,9
ÎI 95%		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
valoarea p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
<sup>1</sup> Estimat pe baza unui model de coeficient de regresie aleator. ÎI: interval de încredere						

Intensitatea efectului nintedanibului asupra reducerii frecvenței anuale de scădere a CVF a fost confirmată în toate analizele de sensibilitate prespecificate. La pacienții cu date lipsă, analiza primară presupune că scăderea CVF după ultima valoare observată ar putea fi similară scăderii observate la alți pacienți din același grup de tratament. În cadrul unei analize de sensibilitate în care s-a presupus că, la pacienții cu date lipsă în săptămâna 52, scăderea CVF după ultima valoare observată ar fi identică la toți pacienții cărora li s-a administrat placebo, rata anuală a scăderii între nintedanib și placebo a fost de 113,9 ml/an (ÎI95% 69,2, 158,5) în cadrul studiului INPULSIS-1 și de 83,3 ml/an (ÎI95% 37,6, 129,0) în cadrul studiului INPULSIS-2.

În plus, s-au observat efecte similare asupra altor criterii de evaluare a funcției pulmonare, de exemplu modificarea, față de valoarea inițială, a CVF în săptămâna 52 și analizele pacienților cu răspuns CVF, care au reconfirmat efectele nintedanibului asupra încetării progresiei bolii. Vezi figura-1 pentru evoluția în timp a modificărilor față de valoarea inițială în ambele grupe de tratament, pe baza analizei cumulate a datelor din studiile INPULSIS-1 și INPULSIS-2.

**Figura 1: Modificarea CVF medii (SEM) observate față de valoarea inițială (ml) în timp, în cadrul studiilor cumulate INPULSIS-1 and INPULSIS-2**



bid = de două ori pe zi

#### Analiza pacienților cu răspuns CVF

În ambele studii INPULSIS, procentul de pacienți cu răspuns CVF, definiți ca pacienți cu scăderea absolută a % CVF, anticipat la valori de cel mult 5% (un prag indicativ privind riscul crescut de mortalitate în FPI) a fost semnificativ mai mare la grupul cu nintedanib comparativ cu placebo. Rezultate similare au fost observate în analize în care s-a utilizat un prag conservativ de 10%. Vezi Tabelul 3 pentru rezultatele studiilor individuale și cumulate.

**Tabelul 3: Procentul pacienților cu răspuns CVF la 52 săptămâni în cadrul studiilor INPULSIS-1, INPULSIS-2 și în datele cumulate ale acestora - grupul de pacienți tratați**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 și INPULSIS-2 cumulat	
	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi
Număr de pacienți analizați	204	309	219	329	423	638
<b>prag de 5%</b>						
Număr (%) de pacienți cu răspuns <sup>1</sup> CVF	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparație cu placebo						
Raportul probabilităților		1,85		1,79		1,84
ÎI 95%		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
valoarea p <sup>2</sup>		0,0010		0,0011		< 0,0001
<b>prag de 10%</b>						
Număr (%) de pacienți cu răspuns <sup>1</sup> CVF	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparație cu placebo						
Raportul probabilităților		1,91		1,29		1,58
ÎI 95%		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
valoarea p <sup>2</sup>		0,0007		0,1833		0,0007

<sup>1</sup>Pacienții cu răspuns sunt acei pacienți care nu au prezentat o scădere absolută a % CVF anticipat mai mare de 5% sau mai mare de 10%, în funcție de prag și de evaluarea CVF la 52 săptămâni.

<sup>2</sup>Pe baza unei regresii logistice.

**Timpul până la progresie (scădere absolută a % CVF anticipat  $\geq$  10% sau deces)**

În ambele studii clinice INPULSIS, riscul progresiei a fost scăzut, în mod semnificativ din punct de vedere statistic, pentru pacienții cărora li s-a administrat tratament cu nintedanib comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo. În cadrul analizei datelor cumulate, RR a fost de 0,60, ceea ce indică o scădere a riscului de progresie cu 40% pentru pacienții cărora li s-a administrat tratament cu nintedanib comparativ cu cei cărora li s-a administrat placebo.

**Tabelul 4: Frecvența pacienților cu scădere absolută a % CVF anticipat  $\geq 10\%$  sau deces pe parcursul celor 52 săptămâni și intervalul de timp până la progresie, în cadrul studiilor INPULSIS-1, INPULSIS-2 și în datele cumulate ale acestora - grupul de pacienți tratați**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 și INPULSIS-2 cumulat	
	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi
Nr. pacienților cu risc	204	309	219	329	423	638
Pacienți cu reacții adverse, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparație cu placebo <sup>1</sup>						
valoarea p <sup>2</sup>		0,0001		0,0054		< 0,0001
Raportul riscului <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
Î 95%		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)
<sup>1</sup> Pe baza datelor recoltate, până la 372 zile (52 săptămâni + o marjă de 7 zile).						
<sup>2</sup> Pe baza unui test log-rank.						
<sup>3</sup> Pe baza unui model de regresie Cox.						

#### Modificarea scorului total al SGRQ față de valoarea inițială în săptămâna 52

Scorul total al SGRQ prin măsurarea calității vieții legată de starea de sănătate (HRQoL) a fost analizat la 52 de săptămâni. În cadrul studiului INPULSIS-2, pacienții cărora li s-a administrat placebo au prezentat o creștere mai mare a scorului total al SGRQ față de valoarea inițială, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat nintedanib 150 mg de două ori pe zi. Deteriorarea HRQoL a fost mai mică în grupul cu nintedanib; diferența între grupele de tratament a fost semnificativă statistic (-2,69; Î 95%: -4,95, -0,43; p=0,0197).

În cadrul studiului INPULSIS-1, în săptămâna 52 creșterea scorului total al SGRQ față de valoarea inițială a fost comparabilă între nintedanib și placebo (diferența între grupele de tratament: -0,05; Î 95%: -2,50, 2,40; p=0,9657). În cadrul analizei cumulate a datelor provenite din studiile clinice INPULSIS, modificarea medie estimată față de valoarea inițială în săptămâna 52, în ceea ce privește scorul total SGRQ, a fost mai mică în grupul cu nintedanib (3,53) comparativ cu grupul cu placebo (4,96), cu o diferență între grupele de tratament de -1,43 (Î 95%: -3,09, 0,23; p=0,0923). În general, efectul nintedanibului asupra calității vieții legată de starea de sănătate, conform măsurătorii efectuate prin scorul total al SGRQ, este moderat, ceea ce indică o agravare mai redusă comparativ cu placebo.

#### Intervalul de timp până la prima exacerbare acută a FPI

În cadrul studiului clinic INPULSIS-2, riscul de apariție a primei exacerbări acute a FPI pe parcursul celor 52 de săptămâni a fost semnificativ mai scăzut la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu placebo; în cadrul studiului INPULSIS-1 nu au existat diferențe între grupele de tratament. În cadrul analizei cumulate a datelor provenite din studiile clinice INPULSIS s-a observat un risc mai scăzut, din punct de vedere numeric, de apariție a primei exacerbări acute la pacienții cărora li s-a administrat nintedanib comparativ cu placebo. Vezi Tabelul 5 pentru rezultatele studiilor individuale și cumulate.

**Tabelul 5: Frecvența pacienților cu exacerbări acute ale FPI pe parcursul celor 52 săptămâni și analiza intervalului de timp până la apariția primei exacerbări, pe baza reacțiilor adverse raportate de către investigator, în cadrul studiilor INPULSIS-1, INPULSIS-2 și în datele cumulate ale acestora - grupul de pacienți tratați**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 și INPULSIS-2 cumulat	
	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi
Nr. pacienților cu risc	204	309	219	329	423	638
Pacienți cu reacții adverse, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparație cu placebo						
valoarea p <sup>2</sup>		0,6728		0,0050		0,0823
Raportul riscului <sup>3</sup>		1,15		0,38		0,64
ÎI 95%		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)
<sup>1</sup> Pe baza datelor recoltate, până la 372 zile (52 săptămâni + o marjă de 7 zile).						
<sup>2</sup> Pe baza unui test log-rank.						
<sup>3</sup> Pe baza unui model de regresie Cox.						

Toate reacțiile adverse ale exacerbării acute a FPI raportate de către investigator au fost validate de către o comisie de evaluare în regim orb. S-a efectuat o analiză de sensibilitate prespecificată asupra datelor cumulate cu privire la intervalul de timp până la apariția primei exacerbări acute „confirmate”, sau „suspectate”, validate, a FPI. Frecvența pacienților cu cel puțin o exacerbare validată, apărută în decurs de 52 de săptămâni, a fost mai mică în grupul cu nintedanib (1,9% dintre pacienți) comparativ cu grupul cu placebo (5,7% dintre pacienți). Analiza intervalului de timp până la apariția reacțiilor adverse validate privind exacerbarea, utilizând datele cumulate, a avut drept rezultat un raport al riscului (RR) de 0,32 (ÎI 95% 0,16, 0,65; p=0,0010). Acest lucru indică faptul că riscul de apariție a primei exacerbări acute validate a FPI a fost mai mic, în mod semnificativ din punct de vedere statistic, în grupul cu nintedanib comparativ cu grupul cu placebo, în orice moment.

#### Analiza privind supraviețuirea

În analiza cumulată prespecificată a datelor privind supraviețuirea în cadrul studiilor clinice INPULSIS, mortalitatea globală în decurs de 52 de săptămâni a fost mai mică în grupul cu nintedanib (5,5%) comparativ cu grupul cu placebo (7,8%). Analiza intervalului de timp până la deces a determinat un RR de 0,70 (ÎI 95% 0,43, 1,12; p=0,1399). Rezultatele tuturor criteriilor de evaluare privind supraviețuirea (de exemplu mortalitatea în timpul tratamentului și mortalitatea de cauză respiratorie) au demonstrat o diferență numerică constantă în favoarea nintedanibului.

**Tabelul 6: Mortalitatea de orice cauză pe parcursul celor 52 săptămâni în cadrul studiilor INPULSIS-1, INPULSIS-2 și în datele cumulate ale acestora - grupul de pacienți tratați**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 și INPULSIS-2 cumulat	
	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi	Placebo	Ofev 150 mg de două ori pe zi
Nr. pacienților cu risc	204	309	219	329	423	638
Pacienți cu reacții adverse, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparatie cu placebo						
valoarea p <sup>2</sup>		0,2880		0,2995		0,1399
Raportul riscului <sup>3</sup>		0,63		0,74		0,70
ÎI 95%		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)
<sup>1</sup> Pe baza datelor recoltate, până la 372 zile (52 săptămâni + o marjă de 7 zile). <sup>2</sup> Pe baza unui test log-rank. <sup>3</sup> Pe baza unui model de regresie Cox.						

Dovezi de suport pe baza rezultatelor studiului de fază II (1199.30) în care s-a administrat Ofev 150 mg de două ori pe zi

O dovadă suplimentară privind eficacitatea este furnizată de studiul de fază II, de stabilire a dozei, placebo controlat, dublu-orb, randomizat, care a inclus un grup de pacienți la care s-a administrat nintedanib în doză de 150 mg de două ori pe zi.

Frecvența scăderii CVF pe parcursul celor 52 de săptămâni, reprezentând criteriul principal de evaluare, a fost mai scăzută în grupul cu nintedanib (-0,060 l/an, N=84) comparativ cu grupul cu placebo (-0,190 l/an, N=83). Diferența estimată între grupele de tratament a fost de 0,131 l/an (ÎI 95% 0,027, 0,235). Diferența între grupele de tratament a atins semnificația statistică nominală (p=0,0136).

Modificarea medie estimată față de valoarea inițială în ceea ce privește scorul total al SGRQ la 52 de săptămâni a fost de 5,46 pentru placebo, ceea ce indică agravarea calității vieții legată de starea de sănătate, și de -0,66 pentru nintedanib, ceea ce indică o calitate de viață stabilă legată de starea de sănătate. Diferența medie estimată pentru nintedanib comparativ cu placebo a fost de -6,12 (ÎI 95%: -10,57, -1,67; p=0,0071).

Numărul pacienților cu exacerbări acute ale FPI pe parcursul a 52 de săptămâni a fost mai mic în grupul cu nintedanib (2,3%, N=86) comparativ cu placebo (13,8%, N=87). Raportul estimat al riscului pentru nintedanib comparativ cu placebo a fost de 0,16 (ÎI 95% 0,04, 0,71; p=0,0054).

Date suplimentare din studiul de fază IV INJOURNEY efectuat cu Ofev 150 mg de două ori pe zi și adăugare de pirfenidonă:

Tratamentul concomitent cu nintedanib și pirfenidonă a fost investigat într-un studiu exploratoriu, în regim deschis, randomizat, efectuat cu nintedanib 150 mg de două ori pe zi cu adăugare de pirfenidonă (stabilire treptată a dozei până la 801 mg de trei ori pe zi) în comparație cu nintedanib 150 mg de două ori pe zi în monoterapie la 105 pacienți randomizați timp de 12 săptămâni. Criteriul final principal de evaluare a fost reprezentat de procentul de pacienți cu reacții adverse gastro-intestinale de la momentul inițial până în săptămâna a 12-a. Reacțiile adverse gastro-intestinale au fost frecvente și corespunzătoare profilului de siguranță stabilit al fiecărei componente. Diareea, greața și vărsăturile au fost cele mai frecvente reacții adverse, raportate la 20 pacienți (37,7%) față de 16 pacienți (31,4%), la 22 pacienți (41,5%) față de 6 pacienți (11,8%) și respectiv la 15 pacienți (28,3%) față de 6 pacienți (11,8%) tratați cu pirfenidonă adăugată la nintedanib față de nintedanib în monoterapie.

Modificările absolute medii (ES) de la momentul inițial ale CVF în săptămâna a 12-a au fost -13,3 (17,4) ml la pacienții tratați cu nintedanib cu adăugare de pirfenidonă (n=48) comparativ cu -40,9 (31,4) ml la pacienții tratați cu nintedanib în monoterapie (n=44).



### Intervalul QT

În cadrul unui studiu specific la pacienții cu neoplazie a celulelor renale au fost înregistrate măsurători ale QT/QTc, care au demonstrat că o doză orală unică de 200 mg nintedanib, similar dozelor orale multiple de 200 mg nintedanib administrate de două ori pe zi, timp de 15 zile, nu au prelungit intervalul QTcF.

### Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Ofev la toate subgrupele de copii și adolescenți în FPI (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Nintedanib a atins concentrațiile plasmatice maxime la aproximativ 2-4 ore după administrarea orală sub formă de capsulă gelatinoasă moale, în condițiile consumului de alimente (interval 0,5-8 ore). Biodisponibilitatea absolută a dozei de 100 mg a fost de 4,69% (ÎI 90%: 3,615-6,078) la voluntarii sănătoși. Absorbția și biodisponibilitatea sunt scăzute ca urmare a efectelor transportorilor și a metabolizării substanțiale de prim pasaj. Proportionalitatea dozei a fost demonstrată prin expunerea crescută la nintedanib (interval de doze 50-450 mg o dată pe zi și 150-300 mg de două ori pe zi). Concentrațiile plasmatice la starea de echilibru au fost obținute în decurs de maximum o săptămână de administrare a dozei.

După consumul de alimente, expunerea la nintedanib a crescut cu aproximativ 20% comparativ cu administrarea în condiții de repaus alimentar (ÎI: 95,3-152,5%), iar absorbția a fost întârziată ( $t_{max}$  median în condiții de repaus alimentar: 2,00 ore; cu alimente: 3,98 ore).

### Distribuție

Nintedanib urmează o cinetică cu dispoziție cel puțin bifazică. După perfuzia intravenoasă s-a observat un volum mare de distribuție ( $V_{ss}$ : 1,050 l, 45,0% gCV).

*In vitro*, legarea nintedanibului de proteinele plasmatice umane a fost crescută, fracțiunea legată fiind de 97,8%. Albumina serică este considerată a fi principala proteină de legare. Nintedanib este distribuit preferențial în plasmă, raportul sânge:plasmă fiind de 0,869.

### Metabolizare

Reacția metabolică prevalentă pentru nintedanib este scindarea hidrolitică prin intermediul esterazelor, ceea ce duce la formarea părții acide libere BIBF 1202. BIBF 1202 este ulterior glucuronoconjugat prin intermediul enzimelor 5'-difosfo-glucuronosiltransferază (UGT), și anume UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 și UGT 1A10, la BIBF 1202 glucuronid.

Numai un procent minor din metabolizarea nintedanib s-a efectuat pe calea citocromului CYP, în care CYP 3A4 a fost enzima predominantă implicată. Metabolitul principal dependent de CYP nu a putut fi detectat în plasmă în studiul ADME la om. *In vitro*, metabolizarea dependentă de CYP a reprezentat aproximativ 5% comparativ cu aproximativ 25% scindare esterică. Nintedanib, BIBF 1202 și BIBF 1202 glucuronid nu au determinat inhibiția sau inducția izoenzimelor CYP nici în cadrul studiilor preclinice. Prin urmare nu se anticipează interacțiuni medicamentoase între nintedanib și substraturile CYP, inhibitorii CYP sau inductorii CYP.

### Eliminare

Clearance-ul plasmatic total după perfuzia intravenoasă a fost crescut (Cl: 1390 ml/min, 28,8% gCV). Excreția urinară a substanței active nemodificate în decurs de 48 ore a reprezentat aproximativ 0,05% din doză (31,5% gCV) după administrarea orală și aproximativ 1,4% din doză (24,2% gCV) după administrarea intravenoasă; clearance-ul renal a fost de 20 ml/min (32,6% gCV). Calea principală de eliminare a radioactivității legate de medicament după administrarea orală a [<sup>14</sup>C] nintedanib a fost prin excreție fecală/biliară (93,4% din doză, 2,61% gCV). Contribuția excreției renale la clearance-ul total

a fost scăzută (0,649% din doză, 26,3% gCV). Recuperarea globală a fost considerată completă (peste 90%) în decurs de 4 zile după dozare. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al nintedanib a fost cuprins între 10 și 15 ore (gCV % aproximativ 50%).

#### Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica (FC) nintedanibului poate fi considerată lineară în ceea ce privește timpul (datele privind dozele unice pot fi extrapolate la datele privind dozele multiple). Acumularea după administrări multiple a fost de 1,04 ori mai mare pentru  $C_{max}$  și de 1,38 ori mai mare pentru  $ASC_{\tau}$ . Concentrațiile minime de nintedanib au rămas stabile timp de peste un an.

#### Transport

Nintedanib este un substrat al gp P. Pentru potențialul de interacțiune al nintedanibului cu acest transportor, vezi pct. 4.5. S-a demonstrat că nintedanibul nu este substrat sau inhibitor al OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 sau MRP-2 *in vitro*. De asemenea, nintedanib nu a fost un substrat al BCRP. *In vitro* a fost observat doar un potențial inhibitor slab asupra OCT-1, BCRP și gp P, considerat a avea relevanță clinică scăzută. Același lucru este valabil în cazul nintedanibului ca substrat al OCT-1.

#### Analiza farmacocinetică a populației la grupe speciale de pacienți

Proprietățile FC ale nintedanibului au fost similare la voluntarii sănătoși, pacienții cu FPI și pacienții cu neoplazie. Pe baza rezultatelor unei analize FC a populației (PopPK) la pacienții cu FPI și cu cancer pulmonar non-microcelular (NSCLC) (N=1,191) și a investigațiilor descriptive, expunerea la nintedanib nu a fost influențată de sex (greutate corporală corectată), insuficiență renală ușoară și moderată (estimată prin clearance-ul creatininei), consum de alcool etilic sau genotip gp P. Analizele PopPK au indicat efecte moderate asupra expunerii la nintedanib în funcție de vârstă, greutate corporală și rasă (vezi mai jos). Pe baza variabilității interindividuale crescute a expunerii, efectele moderate observate nu sunt considerate a fi relevante clinic (vezi pct. 4.4).

#### Vârstă

Expunerea la nintedanib a crescut linear cu vârsta.  $ASC_{\tau,ss}$  a scăzut cu 16% pentru un pacient în vârstă de 45 de ani și a crescut cu 13% pentru un pacient în vârstă de 76 de ani, comparativ cu un pacient cu vârsta mediană de 62 de ani. Intervalul de vârstă acoperit prin analiză a fost cuprins între 29 și 85 ani; aproximativ 5% din populație avea peste 75 ani. Pe baza unui model de analiză farmacocinetică a populației (FcPop), la pacienții  $\geq 75$  ani s-a observat o creștere a expunerii la nintedanib de aproximativ 20-25% comparativ cu pacienții sub 65 ani.

Nu s-au efectuat studii la copii și adolescenți.

#### Greutate corporală

S-a observat o corelație inversă între greutatea corporală și expunerea la nintedanib.  $ASC_{\tau,ss}$  a crescut cu 25% pentru un pacient cu greutatea de 50 kg (percentila 5) și a scăzut cu 19% pentru un pacient cu greutatea de 100 kg (percentila 95), comparativ cu un pacient cu greutatea mediană de 71,5 kg.

#### Rasă

Expunerea populațională medie la nintedanib a fost cu 33 - 50% % mai mare la pacienții chinezi, taiwanezi și indieni și cu 16% mai mare la pacienții japonezi, în timp ce la pacienții coreeni a fost cu 16 - 22% mai mică, comparativ cu pacienții aparținând rasei albe (greutate corporală corectată). Datele provenite de la pacienții aparținând rasei negre au fost foarte limitate, dar în același interval ca la pacienții aparținând rasei albe.

#### Insuficiență hepatică

În cadrul unui studiu specific de fază I cu doză unică și comparativ cu subiecți sănătoși, expunerea la nintedanib pe baza  $C_{max}$  și  $ASC$  a fost de 2,2 ori mai mare la voluntari cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child Pugh; ÎI 90% 1,3 - 3,7 pentru  $C_{max}$  și, respectiv, 1,2 - 3,8 pentru  $ASC$ ). La voluntari cu insuficiență hepatică moderată (clasa B conform clasificării Child Pugh), expunerea la nintedanib a fost de 7,6 ori mai mare pe baza  $C_{max}$  (ÎI 90% 4,4 - 13,2) și, respectiv, de 8,7

ori mai mare (ÎI 90% 5,7 - 13,1) pe baza ASC, comparativ cu voluntari sănătoși. Nu au fost studiate subiecți cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child Pugh).

#### *Tratamentul concomitent cu pirfenidonă*

În cadrul unui studiu farmacocinetic specific, tratamentul concomitent cu nintedanib și pirfenidonă a fost investigat la pacienți cu FPI. Grupului 1 i s-a administrat o doză unică de 150 mg nintedanib înainte și după creșterea dozei de pirfenidonă la 801 mg, administrată de trei ori pe zi la starea de echilibru (N=20 pacienți tratați). Grupului al 2-lea i s-a administrat tratament cu 801 mg pirfenidonă de trei ori pe zi și, la starea de echilibru i s-a realizat un profil FC înainte și după cel puțin 7 zile de tratament concomitent cu nintedanib 150 mg de două ori pe zi (N=17 pacienți tratați). În grupul 1, coeficienții mediei geometrice ajustate (interval de încredere (ÎI) 90%) au fost 93% (57% - 151%) și 96% (70% - 131%) pentru  $C_{max}$  și respectiv  $ASC_{0-tz}$  ale nintedanibului (n=12 pentru comparația intraindividuală). În grupul al 2-lea, coeficienții mediei geometrice ajustate (ÎI 90%) au fost 97% (86% - 110%) și 95% (86% - 106%) pentru  $C_{max,ss}$  și respectiv  $ASC_{\tau,ss}$  ale pirfenidonei (n=12 pentru comparația intraindividuală).

Pe baza acestor rezultate, nu există dovezi ale unei interacțiuni farmacocinetice intermedicamentoase relevante între nintedanib și pirfenidonă atunci când sunt administrate în asociere (vezi pct. 4.4).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Toxicologie generală

Studiile privind toxicitatea după o doză unică la șobolan și șoarece au indicat un potențial toxic acut scăzut al nintedanibului. În studiile privind toxicitatea după doze repetate la șobolan, efectele adverse (de exemplu îngroșarea plăcilor epifizare, leziuni ale incisivilor) au fost în general legate de mecanismul de acțiune (inhibiția RFCEV-2) al nintedanib. Aceste modificări sunt cunoscute de la alți inhibitori ai RFCEV-2 și pot fi considerate efecte specifice clasei.

În studiile de toxicitate la alte animale decât rozătoare au fost observate diaree și vărsături asociate cu scăderea consumului de alimente și scădere ponderală.

Nu există dovezi privind creșteri ale enzimelor hepatice la șobolani, câini și maimuțe *Cynomolgus*. Creșteri ușoare ale enzimelor hepatice, care nu s-au datorat unor efecte adverse grave, cum este diareea, au fost observate numai la maimuțele Rhesus.

#### Toxicitatea asupra funcției de reproducere

La șobolan, letalitatea embrio-fetală și efectele teratogene au fost observate la valori de expunere inferioare valorilor de expunere la om, la DMRO de 150 mg de două ori pe zi. Efecte asupra dezvoltării scheletului axial și a arterelor mari au fost de asemenea observate la valori de expunere subterapeutice.

La iepuri, letalitatea embrio-fetală și efectele teratogene au fost observate la o expunere de aproximativ 3 ori ori mai mare decât DMRO, dar efecte echivoce asupra dezvoltării embrio-fetale a scheletului axial și inimii au fost observate încă de la o expunere mai scăzută decât cea la DMRO, de 150 mg de două ori pe zi.

În cadrul unui studiu privind dezvoltarea prenatală și postnatală la șobolani, efectele asupra acesteia au fost observate la o expunere mai scăzută decât cea la DMRO.

Un studiu asupra fertilității masculine și dezvoltării embrionare precoce până la nidare la șobolani nu a evidențiat efecte asupra tractului genital masculin și fertilității masculine.

La șobolan, mici cantități de nintedanib radiomarcate și/sau metaboliți ai acestuia au fost excretate în lapte ( $\leq 0,5\%$  din doza administrată).

În cadrul unor studii privind carcinogenitatea la șoarece și șobolan, cu durata de 2 ani, nu au existat dovezi privind potențialul carcinogen al nintedanibului.

Studiile de genotoxicitate nu au indicat potențialul mutagen al nintedanibului.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei

trigliceride cu lanț mediu  
grăsimi solide  
lecitină (soia) (E 322)

#### Învelișul capsulei

gelatină  
glicerol (85%)  
dioxid de titan (E 171)  
oxid roșu de fer (E 172)  
oxid galben de fer (E 172)

#### Cerneală tipografică

gel shellac  
oxid negru de fer (E 172)  
propilenglicol (E 1520)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Ofev 100 mg capsule moi/Ofev 150 mg capsule moi sunt disponibile în următoarele mărimi de ambalaj:

- 30 x 1 capsule moi în blistere perforate din aluminiu pentru eliberarea unui unități dozate
- 60 x 1 capsule moi în blistere perforate din aluminiu pentru eliberarea unui unități dozate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/979/001  
EU/1/14/979/002  
EU/1/14/979/003  
EU/1/14/979/004

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 15 ianuarie 2015

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța**

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**



## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ofev 100 mg capsule moi  
nintedanib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține nintedanib 100 mg (sub formă de esilat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lecitină de soia. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 x 1 capsule moi  
60 x 1 capsule moi

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ofev 100 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

Cutie

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ofev 150 mg capsule moi  
nintedanib

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare capsulă conține nintedanib 150 mg (sub formă de esilat).

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lecitină de soia. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

30 x 1 capsule moi  
60 x 1 capsule moi

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Administrare orală.  
A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)****8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.  
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Ofev 150 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC: {număr} [cod medicament]

SN: {număr} [număr de serie]

NN: {număr} [număr de rambursare național sau alt număr național de identificare a medicamentului]

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ofev 100 mg capsule  
nintedanib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim (siglă)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

A nu se deschide înainte de utilizare.

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE  
TERMOSUDATĂ**

**Blister**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Ofev 150 mg capsule  
nintedanib

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Boehringer Ingelheim (siglă)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

A nu se deschide înainte de utilizare.

## **B. PROSPECTUL**



## Prospect: Informații pentru pacient

### Ofev 100 mg capsule moi Nintedanib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Ofev și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ofev
3. Cum să luați Ofev
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ofev
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Ofev și pentru ce se utilizează**

Ofev conține substanța activă nintedanib și este utilizat pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI).

FPI este o boală în care țesutul din plămâni dumneavoastră se îngroașă, se întărește și se cicatrizează în timp. Ca urmare, cicatrizarea scade capacitatea de transfer a oxigenului din plămâni în circulația sanguină, iar respirația profundă devine dificilă. Ofev ajută la scăderea cicatrizării și rigidizării plămânilor.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ofev**

##### **Nu luați Ofev:**

- dacă sunteți alergic la nintedanib, arahide sau soia sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Ofev, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului,

- dacă aveți sau ați avut probleme cu ficatul,
- dacă aveți sau ați avut probleme cu rinichii,
- dacă aveți sau ați avut probleme legate de sângerări,
- dacă luați medicamente pentru „subțierea sângelui” (cum sunt warfarina, fenprocumona sau heparina) pentru prevenirea coagulării sângelui,
- dacă luați pifenedonă, deoarece este posibil ca acest lucru să crească riscul de a avea diaree, greață, vărsături și probleme cu ficatul,
- dacă aveți sau ați avut probleme cu inima (de exemplu un infarct miocardic),

- dacă vi s-a efectuat recent o intervenție chirurgicală. Nintedanib poate afecta modul în care se vindecă plaga. De aceea, tratamentul cu Ofev va fi de obicei întrerupt dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală. Medicul va decide când este necesar să reluați tratamentul cu acest medicament.

Pe baza acestor informații, este posibil ca medicul să vă efectueze unele analize de sânge, de exemplu pentru a verifica funcția ficatului. Medicul va discuta despre rezultatele acestor teste cu dumneavoastră și va decide dacă vi se poate administra Ofev.

Informați-vă imediat medicul în timp ce luați acest medicament,

- dacă aveți diaree. Tratamentul precoce al diareei este important (vezi pct. 4);
- dacă prezentați vărsături sau senzație de rău (greață);
- dacă aveți simptome inexplicabile, de exemplu îngălbenirea pielii sau a albului ochiului (icter), urină de culoare închisă sau maro (de culoarea ceaiului), durere în partea dreaptă de sus a zonei stomacului (abdomen), sângerare sau învinețire mai rapidă decât de obicei, sau senzație de oboseală. Acestea pot fi simptomele unor probleme grave ale ficatului;
- dacă prezentați durere severă la nivelul stomacului, febră, frisoane, senzație de greață, vărsături, rigiditate a abdomenului sau balonare, deoarece acestea ar putea fi simptomele unei perforații la nivelul peretelui intestinului („perforație gastro-intestinală”). De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut ulcer gastro-duodenal sau boală diverticulară în trecut sau dacă faceți tratament concomitent cu medicamente antiinflamatoare (AINS) (utilizate pentru reducerea durerii și inflamațiilor) sau cu corticosteroizi (utilizați pentru inflamație și alergii), deoarece aceste lucruri pot determina creșterea riscului;
- dacă prezentați durere, umflături, înroșire, senzație de căldură la nivelul unui membru, deoarece acestea ar putea fi simptome ale prezenței unui cheag de sânge într-o venă (un tip de vas sangvin);
- dacă prezentați presiune sau durere la nivelul pieptului, de obicei în partea stângă a corpului, durere la nivelul gâtului, maxilarului, umărului sau brațului, bătăi rapide ale inimii, respirație dificilă, greață, vărsături, deoarece acestea pot fi simptomele unui infarct miocardic;
- dacă aveți orice sângerare majoră.

### **Copii și adolescenți**

Ofev nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Ofev împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante sau medicamente obținute fără prescripție medicală.

Ofev poate interacționa cu alte medicamente. Următoarele sunt exemple de medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice de nintedanib și prin urmare pot mări riscul de reacții adverse (vezi pct. 4):

- un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice (ketoconazol)
- un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor bacterice (eritromicină)
- un medicament care vă afectează sistemul imunitar (ciclosporină)

Următoarele sunt exemple de medicamente care pot scădea concentrațiile plasmatice de nintedanib și, prin urmare, pot duce la o scădere a eficacității Ofev:

- un antibiotic folosit pentru tratamentul tuberculozei (rifampicină)
- medicamente utilizate pentru tratamentul convulsiilor (carbamazepină, fenitoină)
- un preparat pe bază de plante pentru tratamentul depresiei (sunătoare)

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii, deoarece vă poate afecta fătul și poate provoca malformații congenitale.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o asociere eficientă de metode contraceptive, inclusiv metode de tip barieră ca formă secundară de contracepție, în timp ce li se administrează Ofev și timp de cel puțin 3 luni de la încetarea tratamentului. Trebuie să discutați cu medicul despre cele mai adecvate metode contraceptive pentru dumneavoastră.

Spuneți imediat medicului sau farmacistului dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Ofev.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Ofev, deoarece poate exista riscul afectării sugarului.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Ofev poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă nu vă simțiți bine.

### **Ofev conține lecitină de soia**

Nu luați acest medicament dacă sunteți alergic la soia sau la arahide (vezi pct. 2).

## **3. Cum să luați Ofev**

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de o capsulă de 100 mg de două ori pe zi (un total de 200 mg pe zi). Luați capsulele la intervale de 12 ore, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi, de exemplu o capsulă dimineața și o capsulă seara. Acest lucru asigură prezența unei cantități constante de nintedanib în sânge. Înghițiți capsulele întregi cu apă și nu mestecați sau nu zdrobiți capsulele. Se recomandă să luați capsulele cu alimente, de exemplu în timpul sau imediat înainte de sau după o masă.

Nu luați mai mult decât doza recomandată de două capsule de Ofev 100 mg capsule pe zi.

Dacă nu tolerați doza recomandată de două capsule de Ofev 100 mg pe zi (vezi reacțiile adverse posibile la pct. 4), este posibil ca medicul să vă recomande să întrerupeți tratamentul cu acest medicament. Nu scădeți doza sau nu încetați tratamentul fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

### **Dacă luați mai mult Ofev decât trebuie**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **Dacă uitați să luați Ofev**

Nu luați două capsule împreună dacă ați uitat să vă luați doza mai devreme. Trebuie să luați următoarea doză de Ofev 100 mg conform planificării, la următoarea oră programată, conform recomandărilor medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **Dacă încetați să luați Ofev**

Nu încetați să luați Ofev înainte de a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este important să luați acest medicament în fiecare zi, atât timp cât v-a fost prescris de către medic.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este necesar să acordați atenție deosebită următoarelor reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Ofev:

**Diaree** (*foarte frecventă, poate afecta mai mult de 1 pacient din 10*)

Diareea poate duce la deshidratare: o pierdere de lichide și săruri importante (electroliți, cum sunt sodiul sau potasiul) din organism. La primele semne de diaree beți multe lichide și adresați-vă imediat medicului. Începeți tratamentul anti-diareic adecvat, de exemplu cu loperamidă, cât mai curând posibil.

În timpul tratamentului cu acest medicament s-au observat, de asemenea, următoarele reacții adverse:

*Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 pacient din 10)*

- Senzație de rău (greață)
- Durere în partea inferioară a corpului (la nivelul abdomenului)
- Rezultate anormale ale analizelor ficatului/testelor funcției hepatice.

*Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)*

- Vărsături
- Scădere a apetitului pentru alimente
- Scădere a greutății corporale
- Sângerare
- Erupție trecătoare pe piele

*Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)*

- Pancreatită
- Probleme grave ale ficatului
- Număr scăzut de trombocite (trombocitopenie)
- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Icter, adică îngălbenirea pielii și a albului ochilor din cauza concentrațiilor crescute de bilirubină
- Mâncărime
- Atac de cord

*Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*

- Insuficiență renală

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Ofev

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra Ofev la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că blisterul care conține capsulele este deschis sau capsula este ruptă.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Ofev**

- Substanța activă este nintedanib. Fiecare capsulă conține nintedanib 100 mg (sub formă de esilat).
- Celelalte componente sunt:  
Conținutul capsulei: Trigliceride cu lanț mediu, grăsimi solide, lecitină (E 322)  
Învelișul capsulei: Gelatină, glicerol (85%), dioxid de titan (E 171), oxid roșu de fer (E 172), oxid galben de fer (E 172)  
Cerneală tipografică: Gel shellac, oxid negru de fer (E 172), propilenglicol (E 1520)

### **Cum arată Ofev și conținutul ambalajului**

Ofev 100 mg capsule se prezintă sub formă de capsule gelatinoase moi de culoarea piersicii, opace, alungite, imprimate cu negru pe una din părți cu simbolul companiei Boehringer Ingelheim și cu cifra „100”.

Sunt disponibile două mărimi de ambalaj al Ofev 100 mg capsule:

- 30 x 1 capsule moi în blistere perforate din aluminiu pentru eliberarea unui unități dozate
- 60 x 1 capsule moi în blistere perforate din aluminiu pentru eliberarea unui unități dozate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**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 București  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru pacient

### Ofev 150 mg capsule moi Nintedanib

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Ofev și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ofev
3. Cum să luați Ofev
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Ofev
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Ofev și pentru ce se utilizează**

Ofev conține substanța activă nintedanib și este utilizat pentru tratamentul fibrozei pulmonare idiopatice (FPI).

FPI este o boală în care țesutul din plămâni dumneavoastră se îngroașă, se întărește și se cicatrizează în timp. Ca urmare, cicatrizarea scade capacitatea de transfer a oxigenului din plămâni în circulația sanguină, iar respirația profundă devine dificilă. Ofev ajută la scăderea cicatrizării și rigidizării plămânilor.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Ofev**

##### **Nu luați Ofev:**

- dacă sunteți alergic la nintedanib, arahide sau soia sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

##### **Atenționări și precauții**

Înainte să luați Ofev, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului,

- dacă aveți sau ați avut probleme cu ficatul,
- dacă aveți sau ați avut probleme cu rinichii,
- dacă aveți sau ați avut probleme legate de sângerări,
- dacă luați medicamente pentru „subțierea sângelui” (cum sunt warfarina, fenprocumona sau heparina) pentru prevenirea coagulării sângelui,
- dacă luați pifafenidonă, deoarece este posibil ca acest lucru să crească riscul de a avea diaree, greață, vărsături și probleme cu ficatul,
- dacă aveți sau ați avut probleme cu inima (de exemplu un infarct miocardic),



- dacă vi s-a efectuat recent o intervenție chirurgicală. Nintedanib poate afecta modul în care se vindecă plaga. De aceea, tratamentul cu Ofev va fi de obicei întrerupt dacă urmează să vi se efectueze o intervenție chirurgicală. Medicul va decide când este necesar să reluați tratamentul cu acest medicament.

Pe baza acestor informații, este posibil ca medicul să vă efectueze unele analize de sânge, de exemplu pentru a verifica funcția ficatului. Medicul va discuta despre rezultatele acestor teste cu dumneavoastră și va decide dacă vi se poate administra Ofev.

Informați-vă imediat medicul în timp ce luați acest medicament,

- dacă aveți diaree. Tratamentul precoce al diareei este important (vezi pct. 4);
- dacă prezentați vărsături sau senzație de rău (greață);
- dacă aveți simptome inexplicabile, de exemplu îngălbenirea pielii sau a albului ochiului (icter), urină de culoare închisă sau maro (de culoarea ceaiului), durere în partea dreaptă de sus a zonei stomacului (abdomen), sângerare sau învinețire mai rapidă decât de obicei, sau senzație de oboseală. Acestea pot fi simptomele unor probleme grave ale ficatului;
- dacă prezentați durere severă la nivelul stomacului, febră, frisoane, senzație de greață, vărsături, rigiditate a abdomenului sau balonare, deoarece acestea ar putea fi simptomele unei perforații la nivelul peretelui intestinului („perforație gastro-intestinală”). De asemenea, spuneți medicului dumneavoastră dacă ați avut ulcer gastro-duodenal sau boală diverticulară în trecut sau dacă faceți tratament concomitent cu medicamente antiinflamatoare (AINS) (utilizate pentru reducerea durerii și inflamațiilor) sau cu corticosteroizi (utilizați pentru inflamație și alergii), deoarece aceste lucruri pot determina creșterea riscului;
- dacă prezentați durere, umflături, înroșire, senzație de căldură la nivelul unui membru, deoarece acestea ar putea fi simptome ale prezenței unui cheag de sânge într-o venă (un tip de vas sangvin);
- dacă prezentați presiune sau durere la nivelul pieptului, de obicei în partea stângă a corpului, durere la nivelul gâtului, maxilarului, umărului sau brațului, bătăi rapide ale inimii, respirație dificilă, greață, vărsături, deoarece acestea pot fi simptomele unui infarct miocardic;
- dacă aveți orice sângerare majoră.

### **Copii și adolescenți**

Ofev nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

### **Ofev împreună cu alte medicamente**

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv medicamente pe bază de plante sau medicamente obținute fără prescripție medicală.

Ofev poate interacționa cu alte medicamente. Următoarele sunt exemple de medicamente care pot crește concentrațiile plasmatice de nintedanib și prin urmare pot mări riscul de reacții adverse (vezi pct. 4):

- un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor fungice (ketoconazol)
- un medicament utilizat pentru tratamentul infecțiilor bacterice (eritromicină)
- un medicament care afectează sistemul imunitar (ciclosporină)

Următoarele sunt exemple de medicamente care pot scădea concentrațiile plasmatice de nintedanib și, prin urmare, pot duce la o scădere a eficacității Ofev:

- un antibiotic folosit pentru tratamentul tuberculozei (rifampicină)
- medicamente utilizate pentru tratamentul convulsiilor (carbamazepină, fenitoină)
- un preparat pe bază de plante pentru tratamentul depresiei (sunătoare)

### **Sarcina și alăptarea**

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Nu trebuie să luați acest medicament în timpul sarcinii, deoarece vă poate afecta fătul și poate provoca malformații congenitale.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze o asociere eficace de metode contraceptive, inclusiv metode de tip barieră ca formă secundară de contracepție, în timp ce li se administrează Ofev și timp de cel puțin 3 luni de la încetarea tratamentului. Trebuie să discutați cu medicul despre cele mai adecvate metode contraceptive pentru dumneavoastră.

Spuneți imediat medicului sau farmacistului dacă rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu Ofev.

Nu alăptați în timpul tratamentului cu Ofev deoarece poate exista riscul afectării sugarului.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Ofev poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje dacă nu vă simțiți bine.

### **Ofev conține lecitină de soia**

Nu luați acest medicament dacă sunteți alergic la soia sau la arahide (vezi pct. 2).

## **3. Cum să luați Ofev**

Luăți întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată este de o capsulă de 150 mg de două ori pe zi (un total de 300 mg pe zi). Luați capsulele de două ori pe zi la intervale de aproximativ 12 ore, aproximativ la aceeași oră în fiecare zi, de exemplu o capsulă dimineața și o capsulă seara. Acest lucru asigură prezența unei cantități constante de nintedanib în sânge. Înghițiți capsulele întregi cu apă și nu mestecați sau nu zdrobiți capsulele. Se recomandă să luați capsulele cu alimente, de exemplu în timpul sau imediat înainte de sau după o masă.

Nu luați mai mult decât doza recomandată de două capsule de Ofev 150 mg pe zi.

Dacă nu tolerați doza recomandată de două capsule de Ofev 150 mg pe zi (vezi reacțiile adverse posibile la pct. 4), este posibil ca medicul să vă reducă doza zilnică de Ofev. Nu scădeți doza sau nu încetați tratamentul fără a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră.

Este posibil ca medicul să vă reducă doza recomandată la două prize de 100 mg pe zi (un total de 200 mg pe zi). În acest caz medicul va prescrie Ofev 100 mg capsule pentru tratamentul dumneavoastră. Dacă doza dumneavoastră zilnică a fost redusă la 200 mg pe zi, nu luați mai mult decât doza recomandată de două capsule de Ofev 100 mg pe zi.

### **Dacă luați mai mult Ofev decât trebuie**

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **Dacă uitați să luați Ofev**

Nu luați două capsule împreună dacă ați uitat să vă luați doza mai devreme. Trebuie să luați următoarea doză de Ofev 150 mg conform planificării, la următoarea oră programată, conform recomandărilor medicului dumneavoastră sau farmacistului.

### **Dacă încetați să luați Ofev**

Nu încetați să luați Ofev înainte de a discuta mai întâi cu medicul dumneavoastră. Este important să luați acest medicament în fiecare zi, atât timp cât v-a fost prescris de către medic.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Este necesar să acordați atenție deosebită următoarelor reacții adverse care pot apărea în timpul tratamentului cu Ofev:

*Diaree (foarte frecventă, poate afecta mai mult de 1 pacient din 10):*

Diareea poate duce la deshidratare: o pierdere de lichide și săruri importante (electroliti, cum sunt sodiul sau potasiul) din organism. La primele semne de diaree beți multe lichide și adresați-vă imediat medicului. Începeți tratamentul anti-diareic adecvat, de exemplu cu loperamidă, cât mai curând posibil.

În timpul tratamentului cu acest medicament s-au observat, de asemenea, următoarele reacții adverse:

*Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 pacient din 10)*

- Senzație de rău (greață)
- Durere în partea inferioară a corpului (la nivelul abdomenului)
- Rezultate anormale ale analizelor ficatului/testelor funcției hepatice.

*Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)*

- Vărsături
- Scădere a apetitului pentru alimente
- Scădere a greutății corporale
- Sângerare
- Erupție trecătoare pe piele

*Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)*

- Pancreatită
- Probleme grave ale ficatului
- Număr scăzut de trombocite (trombocitopenie)
- Tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- Icter, adică îngălbenirea pielii și a albului ochilor din cauza concentrațiilor crescute de bilirubină
- Mâncărime
- Atac de cord

*Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)*

- Insuficiență renală

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Ofev

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe blister. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se păstra Ofev la temperaturi peste 25°C.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Nu utilizați acest medicament dacă observați că blisterul care conține capsulele este deschis sau capsula este ruptă.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## **6. Conținutul ambalajului și alte informații**

### **Ce conține Ofev**

- Substanța activă este nintedanib. Fiecare capsulă conține nintedanib 150 mg (sub formă de esilat).
- Celelalte componente sunt:  
Conținutul capsulei: Trigliceride cu lanț mediu, grăsimi solide, lecitină (E 322)  
Învelișul capsulei: Gelatină, glicerol (85%), dioxid de titan (E 171), oxid roșu de fer (E 172), oxid galben de fer (E 172)  
Cerneală tipografică: Gel shellac, oxid negru de fer (E 172), propilenglicol (E 1520)

### **Cum arată Ofev și conținutul ambalajului**

Ofev 150 mg capsule se prezintă sub formă de capsule gelatinoase moi de culoare maronie, opace, alungite, imprimate cu negru pe una din părți cu simbolul companiei Boehringer Ingelheim și cu cifra „150”.

Sunt disponibile două mărimi de ambalaj al Ofev 150 mg capsule:

- 30 x 1 capsule moi în blistere perforate din aluminiu pentru eliberarea unui unități dozate
- 60 x 1 capsule moi în blistere perforate din aluminiu pentru eliberarea unui unități dozate

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

### **Deținătorul autorizației de punere pe piață**

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

### **Fabricantul**

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.