

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 100 mg mäkké kapsuly

Ofev 150 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna kapsula obsahuje 100 mg nintedanibu (ako esilátu)

Jedna kapsula obsahuje 150 mg nintedanibu (ako esilátu)

Pomocná látka so známym účinkom

Každá kapsula obsahuje 1,2 mg sójového lecitínu.

Každá kapsula obsahuje 1,8 mg sójového lecitínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula (kapsula).

Ofev 100 mg mäkké kapsuly sú nepriehľadné pozdĺžne kapsuly broskyňovej farby z mäkkej želatíny, ktoré majú na jednej strane čiernou farbou vytlačený symbol spoločnosti Boehringer Ingelheim a číslo „100“.

Ofev 150 mg mäkké kapsuly sú nepriehľadné pozdĺžne kapsuly hnedej farby z mäkkej želatíny, ktoré majú na jednej strane čiernou farbou vytlačený symbol spoločnosti Boehringer Ingelheim a číslo „150“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Ofev je indikovaný dospelým na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Ofev majú zahájiť lekári, ktorí majú skúsenosti v oblasti diagnostiky a liečby IPF.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 150 mg nintedanibu dvakrát denne, podávaná s odstupom približne 12 hodín.

Dávka 100 mg dvakrát denne sa odporúča u pacientov, ktorí netolerujú dávku 150 mg dvakrát denne.

Ak sa dávka vynechá, podávanie sa má obnoviť v ďalšom plánovanom termíne v odporúčanej dávke. Ak sa dávka vynechá, pacient nemá užiť dávku navyše. Maximálna odporúčaná denná dávka 300 mg sa nesmie prekročiť.

Úpravy dávky

Okrem prípadnej potrebnej symptomatickej liečby môže manažment nežiaducich reakcií lieku Ofev (pozri časti 4.4 a 4.8) zahŕňať zníženie dávky a dočasné prerušenie liečby, až kým nedôjde k zlepšeniu špecifickej nežiaducej reakcie na úroveň, ktorá umožní pokračovať v liečbe. Liečba liekom Ofev sa môže obnoviť v plnej dávke (150 mg dvakrát denne) alebo v zníženej dávke (100 mg dvakrát denne). Ak pacient netoleruje dávku 100 mg dvakrát denne, liečba liekom Ofev sa má ukončiť.

V prípade prerušenia spôsobených zvýšením hodnôt aspartátaminostransferáza (AST) alebo alanínaminotransferáza (ALT) na úroveň > 3x hornej hranice normálu (ULN) sa po návrate úrovne transamináz na východiskové hodnoty má liečba liekom Ofev znovu začať v zníženej dávke (100 mg dvakrát denne), ktorá sa potom môže zvýšiť na plnú dávku (150 mg dvakrát denne) (pozri časti 4.4 a 4.8).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších pacientov neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti lieku. Vek pacienta nie je dôvodom na nutnosť úpravy dávky *a-priori*. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov je pravdepodobnejšie, že budú kvôli manažmentu vedľajších účinkov potrebovať zníženie dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Obličkami sa vylučuje menej ako 1 % jednorazovej dávky nintedanibu (pozri časť 5.2). U pacientov s mierne až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatkovej dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (< 30 ml/min klirensu kreatinínu) sa bezpečnosť, účinnosť ani farmakokinetika nintedanibu neskúmali.

Porucha funkcie pečene

Nintedanib sa predominantne vylučuje žlčou/stolicou (> 90 %). Expozícia sa zvyšuje u pacientov s poruchou funkcie pečene (Child Pugh A, Child Pugh B; pozri časť 5.2). U pacientov s mierne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) je odporúčaná dávka lieku Ofev 100 mg dvakrát denne s odstupom približne 12 hodín. U pacientov s mierne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) je potrebné zvážiť prerušenie liečby alebo ukončenie z dôvodu vyriešenia nežiaducich účinkov. U pacientov s poruchou funkcie pečene s klasifikáciou Child-Pugh B a C sa bezpečnosť a účinnosť nintedanibu neskúmala. Liečba pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) a závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) liekom Ofev sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Ofev u detí vo veku 0 až 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Ofev je určený na perorálne použitie. Kapsuly sa majú užívať s jedlom, prehĺtať zapíjané vodou vcelku a nemajú sa žuť ani drviť.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na nintedanib, arašidy alebo sóju, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Diarea

V skúšaní INPULSIS (pozri časť 5.1) bola najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou gastrointestinálneho traktu diarea. Bola hlásená u 62,4 % pacientov liečených liekom Ofev oproti 18,4 % pacientov, ktorí dostávali placebo (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov bola táto nežiaduca reakcia miernej až stredne silnej intenzity a vyskytla sa v priebehu prvých 3 mesiacov liečby. U 10,7 % pacientov viedla v klinických skúšaní diarea k zníženiu dávky a u 4,4 % pacientov k ukončeniu liečby nintedanibom.

Po uvedení na trh boli hlásené závažné prípady diarey vedúce k dehydratácii a poruchám elektrolytovej rovnováhy. Pacientov treba začať liečiť pri prvých príznakoch poskytnutím dostatočnej hydratácie a podaním antidiarík, napr. loperamidu, a môže si vyžadovať prerušenie liečby. Liečba liekom Ofev sa môže obnoviť v zníženej dávke (100 mg dvakrát denne) alebo v plnej dávke (150 mg dvakrát denne). V prípade, že napriek symptomatickej liečbe silná diarea pretrváva, liečba liekom Ofev sa má ukončiť.

Nevolnosť a vracanie

Často hlásenými gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami boli nevoľnosť a vracanie (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov s nevoľnosťou a vracaním bola táto udalosť miernej až stredne silnej intenzity. Nevoľnosť viedla k ukončeniu liečby nintedanibom u 2,0 % pacientov. Vracanie viedlo k ukončeniu liečby nintedanibom u 0,8 % pacientov.

Ak napriek náležitej podpornej starostlivosti (vrátane antiemetickej liečby) príznaky pretrvávajú, môže sa vyžadovať zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Liečba sa môže obnoviť v zníženej dávke (100 mg dvakrát denne) alebo v plnej dávke (150 mg dvakrát denne). V prípade, že závažné príznaky pretrvávajú, liečba liekom Ofev sa má ukončiť.

Funkcia pečene

U pacientov so stredne závažnou (Child-Pugh B) alebo závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene sa bezpečnosť a účinnosť lieku Ofev neskúmali. Z tohto dôvodu sa liečba takýchto pacientov liekom Ofev neodporúča (pozri časť 4.2). Na základe zvýšenej expozície sa u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child Pugh A) môže zvýšiť riziko nežiaducich udalostí. Pacienti s mierne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) by mali byť liečení zníženou dávkou lieku Ofev (pozri časti 4.2 a 5.2).

Počas liečby nintedanibom boli pozorované prípady poškodenia pečene vyvolané liekom vrátane ťažkého poškodenia pečene so smrteľným následkom. Väčšina hepatálnych príhod sa vyskytne počas prvých troch mesiacov liečby. Preto sa majú pred začatím a počas prvého mesiaca liečby liekom Ofev zistiť hladiny pečeňových transamináz a bilirubínu. Pacienti sa potom majú sledovať v pravidelných intervaloch počas nasledujúcich dvoch mesiacov liečby a potom opakovane napr. pri každej návšteve pacienta alebo podľa klinickej indikácie..

Zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov (ALT, AST, ALP, gama-glutamyltransferáza (GGT)) a bilirubínu bolo vo väčšine prípadov po znížení alebo prerušení dávky reverzibilné. Ak sa namerajú zvýšené hodnoty transamináz (AST alebo ALT) $> 3 \times$ ULN, odporúča sa dávku znížiť alebo liečbu liekom Ofev prerušiť a pacienta intenzívne monitorovať. Po návrate transamináz na východiskové hodnoty sa liečba liekom Ofev môže obnoviť v plnej dávke (150 mg dvakrát denne) alebo znovu začať pri zníženej dávke (100 mg dvakrát denne) s nasledujúcim zvýšením na plnú dávku (pozri časť 4.2). Ak sú so zvýšením hodnôt pečeňových testov spojené klinické znaky alebo príznaky poškodenia pečene, napr. žltáčka, liečba liekom Ofev sa má natrvalo ukončiť. Treba preskúmať alternatívne príčiny zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov.

Pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou (< 65 kg), ázijskí pacienti a pacientky majú vyššie riziko zvýšenia hodnôt pečeňových enzýmov. Expozícia nintedanibu sa lineárne zvyšovala s vekom pacienta,

čo môže takisto spôsobovať vyššie riziko vzniku zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov (pozri časť 5.2). Odporúča sa, aby pacienti s týmito rizikovými faktormi boli intenzívne monitorovaní.

Funkcia obličiek

Pri použití nintedanibu boli hlásené prípady poruchy funkcie/zlyhania obličiek, ktoré mali v niektorých prípadoch smrteľné následky (pozri časť 4.8).

Pacienti sa majú počas liečby nintedanibom sledovať, pričom osobitnú pozornosť treba venovať pacientom s rizikovými faktormi poruchy funkcie/zlyhania obličiek. V prípade poruchy funkcie/zlyhania obličiek sa má zvážiť úprava liečby (pozri časť 4.2 „Úpravy dávky“).

Hemorágia

Inhibícia receptora pre vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGFR) sa môže spájať so zvýšeným rizikom krvácania. V skúšaní lieku Ofev INPULSIS bola frekvencia pacientov, u ktorých sa vyskytli nežiaduce udalosti s krvácaním, o niečo vyššia v ramene s liekom Ofev (10,3 %) ako v ramene s placebom (7,8 %). Najčastejšou udalosťou krvácania bola nezávažná epistaxa. Závažné udalosti s krvácaním sa vyskytli pri nízkej a podobnej frekvencii v oboch liečených skupinách (placebo: 1,4 %; Ofev: 1,3 %).

Do skúšaní INPULSIS neboli zahrnutí pacienti so známym rizikom krvácania vrátane pacientov s dedičnou predispozíciou na krvácanie alebo pacientov, ktorým je podávaná liečba plnou dávkou antikoagulantov. Nezávažné a závažné príhody krvácania, z ktorých niektoré boli smrteľné, boli hlásené v období po uvedení na trh (vrátane pacientov s liečbou alebo bez liečby antikoagulantami alebo inými liekmi, ktoré by mohli spôsobiť krvácanie). Z tohto dôvodu majú byť títo pacienti liečení liekom Ofev iba v tých prípadoch, keď predpokladaný prínos prevažuje potenciálne riziko. Príhody krvácania po uvedení na trh zahŕňajú okrem iného gastrointestinálny, dýchací a centrálny nervový systém, pričom najčastejší je gastrointestinálny systém.

Arteriálne tromboembolické udalosti

Zo skúšaní INPULSIS boli vylúčení pacienti s nedávnym infarktomyokardu alebo nedávnou mozgovou príhodou v anamnéze. Arteriálne tromboembolické udalosti boli hlásené zriedkavo: u 0,7 % pacientov v skupine s placebom a u 2,5 % pacientov v skupine liečenej nintedanibom. Kým nežiaduce udalosti svedčiacie o ischemickom ochorení srdca boli medzi skupinou s nintedanibom a skupinou s placebom vyvážené, k infarktu myokardu došlo u vyššieho percenta pacientov v skupine s nintedanibom (1,6 %) ako v skupine s placebom (0,5 %). Pri liečbe pacientov s vyšším kardiovaskulárnym rizikom vrátane známeho ochorenia koronárnych artérií treba postupovať opatrne. U pacientov, u ktorých sa vyvinú znaky alebo príznaky akútnej ischemie myokardu, treba zvážiť prerušenie liečby.

Venóznym tromboembolizmus

V skúšaní INPULSIS nebolo u pacientov liečených nintedanibom pozorované žiadne zvýšené riziko venózneho tromboembolizmu. Vplyvom mechanizmu účinku nintedanibu môžu mať pacienti zvýšené riziko tromboembolických udalostí.

Perforácie gastrointestinálneho traktu

V skúšaní INPULSIS bola frekvencia pacientov s perforáciou veľmi nízka v oboch liečebných skupinách: 0 % v skupine s placebom, 0,3 % v skupine s Ofevom (zahŕňala dvoch pacientov). Vplyvom mechanizmu účinku nintedanibu môžu mať pacienti zvýšené riziko perforácie gastrointestinálneho traktu. Prípady perforácie gastrointestinálneho traktu, z ktorých niektoré boli smrteľné, boli hlásené v období po uvedení na trh. Pri liečbe pacientov s predchádzajúcim chirurgickým zákrokom v brušnej oblasti, predchádzajúcou peptickou ulceráciou v anamnéze, divertikulárnou chorobou alebo súbežne liečených kortikosteroidmi alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) treba byť obzvlášť opatrný. Užívanie lieku Ofev sa má začať až po uplynutí minimálne 4 týždňov po chirurgickom zákroku v brušnej oblasti. Terapia liekom Ofev sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyvinie perforácia gastrointestinálneho traktu.

Hypertenzia

Podávanie lieku Ofev môže zvyšovať krvný tlak. Systémový krvný tlak sa má merať opakovane a v závislosti od klinickej indikácie.

Komplikácie hojenia rán

V skúšaní INPULSIS nebol pozorovaný žiadny zvýšený výskyt zhoršeného hojenia rán. Vychádzajúc z mechanizmu účinku môže nintedanib komplikovať hojenie rany. Žiadne vyhradené štúdie skúmajúce účinok nintedanibu na hojenie rán neboli vykonané. Liečba liekom Ofev sa má preto iniciovať alebo – v prípade perioperačného prerušenia – obnoviť na základe klinického posúdenia adekvátneho hojenia rany.

Spoločné podávanie s pirfenidónom

V špecializovanej farmakokinetickej štúdií sa skúmala súbežná liečba nintedanibom a pirfenidónom u pacientov s IPF. Na základe týchto výsledkov sa nezistil žiadny dôkaz relevantných farmakokinetických liekových interakcií medzi nintedanibom s pirfenidónom pri ich súbežnom podávaní (pozri časť 5.2). Dodatočné údaje zo skúšania INJOURNEY fázy IV s podávaním lieku Ofev v dávke 150 mg dvakrát denne a doplnkového pirfenidónu po dobu 12 týždňov sú uvedené v časti 5.1. Vzhľadom na obmedzený počet pacientov sa prostredníctvom tejto štúdie zistili iba najčastejšie nežiaduce účinky a preukázalo sa zvýšenie výskytu gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a trend zvýšeného výskytu pečenných nežiaducich účinkov. Keďže bezpečnostné profily oboch liekov sú podobné, je možné očakávať aditívne nežiaduce účinky vrátane gastrointestinálnych a pečenných nežiaducich účinkov. Pomer prínosu a rizika súbežnej liečby pirfenidónom nebol stanovený.

Účinok na interval QT

V programe klinickej štúdie sa pri nintedanibe nepozoroval žiadny dôkaz predĺženia intervalu QT (časť 5.1). Keďže je známe, že niektoré inhibítory tyrozínkinázy majú vplyv na interval QT, pri podávaní nintedanibu pacientom, u ktorých môže dôjsť k predĺženiu intervalu QTc, treba postupovať obozretné.

Alergická reakcia

Je známe, že dietetické sójové produkty spôsobujú u osôb s alergiou na sóju alergické reakcie vrátane závažnej anafylaxie. Pacienti, u ktorých je známa alergia na arašidový proteín, majú zvýšené riziko závažných reakcií na sójové prípravky.

4.5 Liekové a iné interakcie

P-glykoproteín (P-gp)

Nintedanib je substrát P-gp (pozri časť 5.2). Vo vyhradenej štúdií liekových interakcií spoločné podávanie s potentným inhibítorom P-gp ketokonazolom zvýšilo expozíciu nintedanibu 1,61-násobne podľa AUC a 1,83-násobne podľa C_{max} . V štúdií liekových interakcií s potentným induktorom P-gp rifampicínom sa expozícia nintedanibu znížila na 50,3 % podľa AUC a na 60,3 % podľa C_{max} pri spoločnom podaní s rifampicínom v porovnaní so samotným nintedanibom. Potentné inhibítory P-gp (napr. ketokonazol, erytromycín alebo cyklosporín) môžu v prípade spoločného podania s liekom Ofev zvýšiť expozíciu nintedanibu. V takýchto prípadoch treba pacientov intenzívne monitorovať z hľadiska znášanlivosti nintedanibu. Manažment vedľajších účinkov si môže vyžadovať prerušenie, zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Ofev (pozri časť 4.2).

Potentné induktory P-gp (napr. rifampicín, karbamazepín, fenytoín a ľubovník bodkovaný (hypericum perforatum)) môžu znížiť expozíciu nintedanibu. Treba zvážiť výber alternatívneho súbežne podávaného lieku so žiadnym alebo len minimálnym potenciálom indukcie P-gp.

Cytochrómové (CYP) enzýmy

Iba malý rozsah biotransformácie nintedanibu sa skladal z CYP dráh. Nintedanib a jeho metabolity, BIBF 1202 obsahujúci podiel voľnej kyseliny a jeho glukuronid BIBF 1202 glukuronid, v predklinických štúdiách neinhibovali ani neindukovali CYP enzýmy (pozri časť 5.2). Pravdepodobnosť liekových interakcií s nintedanibom na základe metabolizmu prostredníctvom CYP sa preto považuje za nízku.

Spoločné podávanie s inými liekmi

Potenciál interakcií nintedanibu s hormonálnymi kontraceptívami sa neskúmal.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Nintedanib môže u ľudí spôsobovať poškodenie plodu (pozri časť 5.3). Ženy vo fertilnom veku treba poučiť, aby počas liečby liekom Ofev zabránili vzniku gravidity. Treba ich poučiť, aby používali adekvátnu antikoncepciu tak počas liečby, ako aj minimálne 3 mesiace po užití poslednej dávky lieku Ofev. Pretože účinok liečiva nintedanib na metabolizmus ani na účinnosť hormonálnych kontraceptív sa neskúmali, na zabránenie vzniku gravidity treba použiť bariérové metódy ako druhú formu antikoncepcie.

Gravidita

O používaní lieku Ofev u gravidných žien nie sú žiadne informácie, ale predklinické štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu tohto liečiva (pozri časť 5.3). Pretože nintedanib môže aj u ľudí spôsobovať poškodenie plodu, nesmie sa používať počas gravidity.

Pacientky treba poučiť o tom, aby sa v prípade, že počas liečby liekom Ofev otehotnejú, obrátili na svojho lekára alebo lekárnik.

Ak pacientka počas užívania lieku Ofev otehotnie, treba ju oboznámiť s potenciálnymi rizikami pre plod. Treba zvážiť ukončenie liečby liekom Ofev.

Dojčenie

Nie sú žiadne informácie o vylučovaní nintedanibu a jeho metabolitov do ľudského mlieka. V predklinických štúdiách sa preukázalo, že do mlieka laktujúcich samičiek potkanov sa vylučuje malé množstvo nintedanibu a jeho metabolitov ($\leq 0,5$ % podávanej dávky). Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené. Laktácia má byť počas liečby liekom Ofev ukončená.

Fertilita

Na základe predklinických skúmaní neexistuje dôkaz o zhoršení mužskej fertility (pozri časť 5.3). Zo štúdií subchronickej a chronickej toxicity nevyplýva žiadny záver, že by u samičiek potkanov došlo k zhoršeniu fertility pri úrovni systémovej expozície porovnateľnej s expozíciou pri maximálnej odporúčanej ľudskej dávke (MRHD) 150 mg dvakrát denne (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Ofev má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba poučiť, aby počas liečby liekom Ofev boli pri vedení vozidiel alebo obsluhu strojov opatrní.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Nintedanib bol skúmaný v klinických štúdiách na 1 529 pacientoch trpiacich na IPF. Údaje o bezpečnosti uvedené v nasledujúcej časti sú založené na 3. fáze dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií s 1 061 pacientmi porovnávajúcich liečbu nintedanibom 150 mg dvakrát denne s placebo po dobu 52 týždňov (INPULSIS-1 a INPULSIS-2) a na údajoch pozorovaných počas obdobia po uvedení lieku na trh.

Medzi najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie spájané s užívaním nintedanibu patrili diarea, nevoľnosť a vracanie, bolesť brucha, znížená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti a zvýšenie pečenných enzýmov.

Informácie o manažmente vybraných nežiaducich reakcií nájdete aj v časti 4.4.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Ďalej uvedená tabuľka poskytuje súhrn nežiaducich reakcií podľa tried orgánových systémov (SOC) v slovníku MedDRA a kategóriu frekvencií.

Tabuľka 1 uvádza súhrn frekvencií nežiaducich reakcií na liek (ADR), ktoré boli hlásené v skupine s nintedanibom (638 pacientov) a ktoré sú zhrnuté z dvoch placebom kontrolovaných klinických štúdií v 3. fáze trvajúcich 52 týždňov alebo vo fáze po uvedení na trh.

Kategórie frekvencie sú definované podľa tejto konvencie:

veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov).

V každej skupine frekvencií sa nežiaduce reakcie uvádzajú v poradí zostupnej závažnosti.

Tabuľka 1: Súhrn nežiaducich reakcií lieku podľa kategórie frekvencií

Frekvencia Trieda orgánových systémov	Veľmi časté ($\geq 1/10$)	Časté ($\geq 1/100 < 1/10$)	Menej časté ($\geq 1/1\ 000 < 1/100$)	Neznáme
Poruchy krvi a lymfatického systému			Trombocytopenia	
Poruchy metabolizmu a výživy		Zníženie telesnej hmotnosti Znížená chuť do jedla	Dehydratácia	
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			Infarkt myokardu	
Poruchy ciev		Krvácanie (pozri časť 4.4)	Hypertenzia	
Poruchy gastro-intestinálneho traktu	Diarea Nevoľnosť Bolesť brucha	Vracanie	Pankreatitída	
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zvýšenie pečenných enzýmov	Zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT) Zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST) Zvýšenie gamaglutamyltransferázy (GGT)	Poškodenie pečene spôsobené liekom Hyperbilirubinémia Zvýšenie sérovej alkalickej fosfatázy (ALP)	
Poruchy kože a podkožného tkaniva		Vyrážka	Pruritus	
Poruchy obličiek a močových ciest				Zlyhanie obličiek (pozri časť 4.4)

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Diarea

Diarea bola hlásená u 62,4 % pacientov liečených nintedanibom. U 3,3 % pacientov liečených nintedanibom bola intenzita tejto udalosti hlásená ako silná. Viac než dve tretiny pacientov, u ktorých sa diarea vyskytla, hlásili jej prvý výskyt už počas prvých troch mesiacov liečby. U 4,4 % pacientov viedla diarea k trvalému ukončeniu liečby; v ostatných prípadoch boli udalosti riešené podaním antidiaroiík, znížením dávky alebo prerušením liečby (pozri časť 4.4).

Zvýšenie pečeňových enzýmov

Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (pozri časť 4.4) bolo hlásené u 13,6 % pacientov liečených nintedanibom. Zvýšenie pečeňových enzýmov bolo reverzibilné a nesúviselo s klinickým prejavom ochorenia pečene.

Ďalšie informácie o osobitných populáciách, odporúčaných opatreniach a úpravách dávky pri hnačke a zvýšených hodnotách pečeňových enzýmov si pozrite v častiach 4.4 a 4.2.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Pri predávkovaní liekom Ofev neexistuje žiadne špecifické antidotum alebo liečba. V onkologickom programe bola dvom pacientom podaná nadmerná dávka maximálne 600 mg dvakrát denne po dobu najviac osem dní. Pozorované nežiaduce reakcie boli konzistentné so známym profilom bezpečnosti nintedanibu, t. j. zvýšené hodnoty pečeňových enzýmov a gastrointestinálne príznaky. Obaja pacienti sa z týchto nežiaducich reakcií zotavili. V skúšaní INPULSIS bol jeden pacient nedopatrením vystavený dávke 600 mg denne celkovo po dobu 21 dní. Počas obdobia nesprávneho dávkovania sa vyskytla a vyriešila jedna nezávažná nežiaduca udalosť (nazofaryngitída), pričom nedošlo k vzniku ďalších hlásených udalostí. V prípadoch predávkovania sa má liečba prerušiť a podľa potreby sa má začať so všeobecnými podpornými opatreniami.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01XE31

Mechanizmus účinku

Nintedanib je nízkomolekulový inhibítor tyrozínkinázy, zahŕňajúci receptory rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek (PDGFR) α a β , receptory fibroblastového rastového faktora (FGFR 1-3) a VEGFR 1-3. Nintedanib sa kompetitívne viaže na väzbové miesto adenzinotriposfátu (ATP) týchto receptorov a blokuje intracelulárnu signalizáciu. Nintedanib navyše inhibuje kinázy Flt-3 (Fms-podobnú tyrozínproteínkinázu), Lck (tyrozínproteínkinázu špecifickú pre lymfocyty), Lyn (tyrozínproteínkinázu lyn) a Src (protoonkogén tyrozínproteínkinázu src).

Farmakodynamické účinky

Nintedanib inhibuje aktiváciu signalizačných kaskád FGFR a PDGFR, ktoré sa kriticky zapájajú do proliferácie, migrácie a diferenciácie fibroblastov/myofibroblastov pľúc, typických buniek v patológii idiopatickej pľúcnej fibrózy. Potenciálny vplyv inhibície VEGFR nintedanibom a antiangiogénna aktivita nintedanibu na patológiu IPF v súčasnosti nie sú plne objasnené. V predklinických modeloch ochorenia pľúcnej fibrózy vyvíja nintedanib silnú protifibrotickú a protizápalovú aktivitu. U pacientov s IPF nintedanib inhibuje proliferáciu, migráciu a transformáciu fibroblastov na myofibroblasty ľudských pľúcnych fibroblastov.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť nintedanibu sa skúmala u pacientov s IPF v 3. fáze dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií s rovnakým dizajnom (INPULSIS-1 (1199.32) a INPULSIS-2 (1199.34)). Zo štúdií boli vylúčení pacienti s predpokladanou východiskovou hodnotou FVC < 50 % alebo predpokladanou východiskovou hodnotou difúznej pľúcnej kapacity pre oxid uhoľnatý (DLCO, korigovanou pre hemoglobín) < 30 %. Pacienti boli randomizovaní v pomere 3 : 2 na liečbu liekom Ofev 150 mg alebo placebo dvakrát denne po dobu 52 týždňov.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola ročná miera poklesu hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (FVC). Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre dotazníka SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) v 52. týždni a čas do prvej akútnej exacerbácie IPF.

Ročná miera poklesu hodnoty FVC

U pacientov užívajúcich nintedanib bola ročná miera poklesu hodnoty FVC (v ml) v porovnaní s pacientmi s placebo výrazne znížená. Účinok liečby bol v oboch skúšaniach konzistentný. Jednotlivé aj súhrnné výsledky štúdií si pozrite v tabuľke 2.

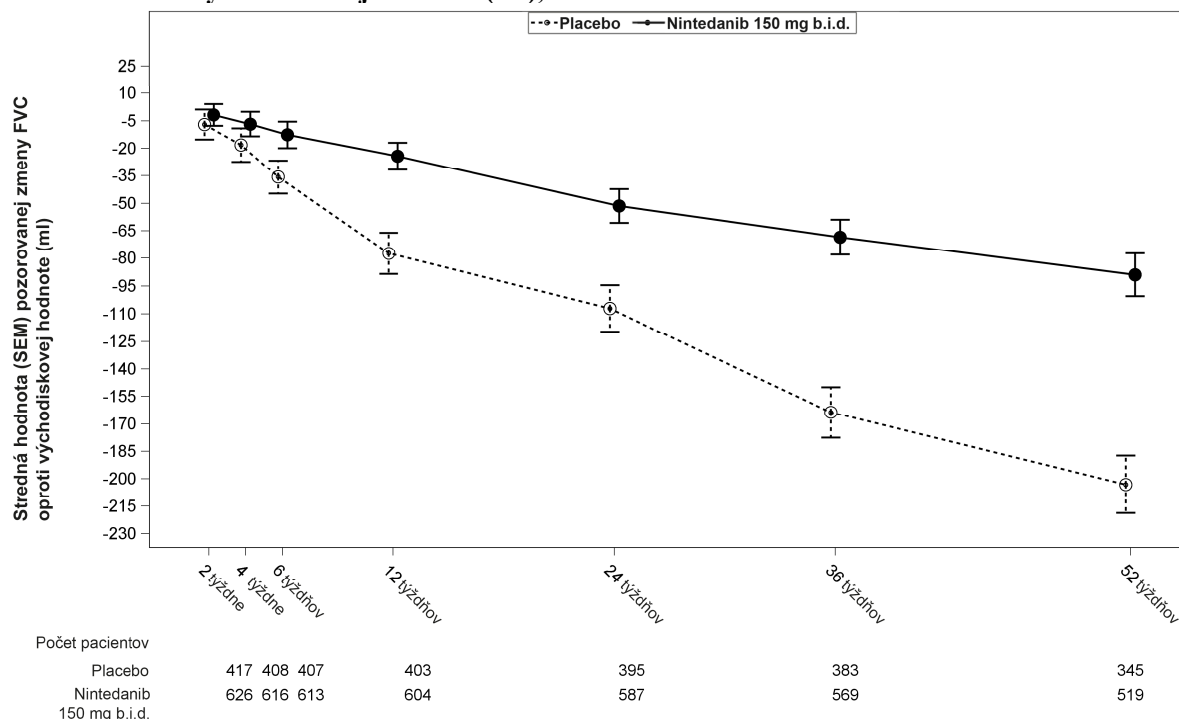
Tabuľka 2: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) v skúšaních INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne
Počet analyzovaných pacientov	204	309	219	329	423	638
Miera ¹ (SE) ústupu počas 52 týždňov	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Porovnanie s placebom						
Rozdiel ¹		125,3		93,7		109,9
95 % CI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-hodnota		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Odhadnuté na základe regresného modelu s náhodným koeficientom (RCR). CI: interval spoľahlivosti						

Robustnosť účinku nintedanibu pri znižovaní ročnej miery poklesu hodnoty FVC bola potvrdená vo všetkých vopred špecifikovaných analýzach citlivosti. U pacientov s chýbajúcimi údajmi primárna analýza predpokladá, že pokles hodnoty FVC po poslednej pozorovanej hodnote by bol podobný poklesu u ostatných pacientov v rovnakej liečebnej skupine. V analýze citlivosti, ktorá predpokladala, že u pacientov s chýbajúcimi údajmi v 52. týždni by bol pokles hodnoty FVC po poslednej pozorovanej hodnote rovnaký ako u všetkých pacientov na placebe, upravený rozdiel v ročnej miere poklesu medzi nintedanibom a placebom bol 113,9ml/rok (95 % CI 69,2; 158,5) v štúdiu INPULSIS-1 a 83,3 ml/rok (95 % CI 37,6; 129,0) v INPULSIS-2.

Podobné účinky boli navyše pozorované na ďalších koncových ukazovateľoch funkcie pľúc, napr. zmena oproti východiskovej hodnote FVC v 52. týždni a analýzy FVC respondérov poskytujúce ďalšie potvrdenie účinkov nintedanibu na spomalenie progresie ochorenia. Vývoj zmeny oproti východiskovej hodnote v priebehu času v oboch liečených skupinách na základe súhrnnej analýzy štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 si pozrite na obrázku 1.

Obrázok 1: Stredná hodnota (SEM) pozorovanej zmeny hodnoty FVC v priebehu času oproti východiskovej hodnote (ml), súhrn štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2



b.i.d. = dvakrát denne

Analýza FVC respondérov

V oboch skúšaních INPULSIS bol podiel FVC respondérov, ktorí sú definovaní ako pacienti s predpovedaným absolútnym percentuálnym poklesom hodnoty FVC najviac 5 % (prahová hodnota svedčiaca o zvyšujúcom sa riziku úmrtnosti na IPF), signifikantne vyšší v skupine s nintedanibom v porovnaní s placebom. Podobné výsledky boli pozorované v analýzach používajúcich konzervatívnu prahovú hodnotu 10 %. Jednotlivé aj súhrnné výsledky štúdií si pozrite v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Podiel FVC respondérov v 52. týždni v skúšaní INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne
Počet analyzovaných pacientov	204	309	219	329	423	638
5 % prah						
Počet (%) FVC respondérov ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Porovnanie s placebom						
Pomer pravdepodobností		1,85		1,79		1,84
95 % CI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-hodnota ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10 % prah						
Počet (%) FVC respondérov ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Porovnanie s placebom						
Pomer pravdepodobností		1,91		1,29		1,58
95 % CI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-hodnota ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Pacienti odpovedajúci na liečbu (respondéri) sú takí, ktorí nemajú žiadny absolútny pokles väčší ako 5 % alebo väčší ako 10 % predpovedanej percentuálnej hodnoty FVC, v závislosti od prahovej hodnoty a s hodnotením FVC v 52. týždni.

²Na základe logistickej regresie.

Čas do progresie (≥ 10 % absolútneho poklesu % predpokladanej hodnoty FVC alebo smrť)

V oboch štúdiách INPULSIS bolo u pacientov liečených nintedanibom v porovnaní s placebom riziko progresie štatisticky výrazne znížené. V súhrnnej analýze bolo u pacientov liečených nintedanibom v porovnaní s placebom HR 0,60 indikujúce 40 % zníženie rizika progresie.

Tabuľka 4: Frekvencia pacientov s absolútnym poklesom predpokladanej % hodnoty FVC ≥ 10 % alebo smrť počas 52 týždňov a čas do progresie v skúšaní INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne
Počet pacientov s rizikom	204	309	219	329	423	638
Pacienti s udalosťami, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Porovnanie s placebom ¹						
p-hodnota ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Pomer rizika ³		0,53		0,67		0,60
95 % CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)
¹ Na základe údajov zozbieraných max. počas 372 dní (52 týždňov + 7-dňová rezerva). ² Na základe log-rank testu. ³ Na základe Coxovho regresného modelu.						

Zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre SGRQ v 52. týždni

Celkové skóre SGRQ merajúce kvalitu života súvisiacu so zdravím (HRQoL) bolo analyzované v 52. týždni. V skúšaní INPULSIS-2 mali pacienti dostávajúci placebo väčšie zvýšenie celkového skóre SGRQ oproti východiskovej hodnote v porovnaní s pacientmi na nintedanibe 150 mg dvakrát denne. Zhoršenie HRQoL bolo v skupine s nintedanibom menšie; rozdiel medzi liečenými skupinami bol štatisticky signifikantný (-2,69; 95 % CI: -4,95, -0,43; p = 0,0197).

V skúšaní INPULSIS-1 bol nárast oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre SGRQ v 52. týždni medzi skupinou s nintedanibom a skupinou s placebom porovnateľný (rozdiel medzi liečenými skupinami: -0,05; 95 % CI: -2,50, 2,40; p = 0,9657). V súhrnnej analýze skúšaní INPULSIS bola v celkovom skóre SGRQ odhadovaná stredná hodnota zmeny oproti východiskovej hodnote k 52. týždňu menšia v skupine s nintedanibom (3,53) ako v skupine s placebom (4,96), s rozdielom medzi liečenými skupinami -1,43 (95 % CI: -3,09, 0,23; p = 0,0923). Celkovo účinok nintedanibu na kvalitu života súvisiacu so zdravím podľa merania celkového skóre SGRQ nebol veľký, v porovnaní s placebom však indikoval menšie zhoršenie.

Čas do prvej akútnej exacerbácie IPF

V skúšaní INPULSIS-2 bolo riziko prvej akútnej exacerbácie IPF počas 52 týždňov výrazne znížené u pacientov, ktorým bol podávaný nintedanib, v porovnaní s pacientmi na placebe, v skúšaní INPULSIS-1 nebol rozdiel medzi liečenými skupinami. V súhrnnej analýze skúšaní INPULSIS mali pacienti, ktorým bol podávaný nintedanib, číselne nižšie riziko akútnej exacerbácie v porovnaní s pacientmi na placebe. Individuálne aj súhrnné výsledky štúdií si pozrite v tabuľke 5.

Tabuľka 5: Analýza frekvencie pacientov s akútnou exacerbáciou IPF počas 52 týždňov a času do prvej exacerbácie na základe udalostí hlásených skúšajúcim v skúšaní INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne
Počet pacientov s rizikom	204	309	219	329	423	638
Pacienti s udalosťami, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Porovnanie s placebom ¹						
p-hodnota ²		0,6728		0,0050		0,0823
Pomer rizík ³		1,15		0,38		0,64
95 % CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)
¹ Na základe údajov zozbieraných max. počas 372 dní (52 týždňov + 7-dňová rezerva). ² Na základe log-rank testu. ³ Na základe Coxovho regresného modelu.						

Všetky nežiaduce udalosti akútnej exacerbácie IPF hlásené skúšajúcim posúdil zaslepený hodnotiaci výbor. Na súhrnných údajoch bola vykonaná vopred špecifikovaná analýza citlivosti času do prvej „potvrdenej“ alebo „podozrivej“ potvrdenej akútnej exacerbácie IPF. Frekvencia pacientov aspoň s 1 potvrdenou exacerbáciou, ktorá sa vyskytla v priebehu 52 týždňov, bola nižšia v skupine s nintedanibom (1,9 % pacientov) ako v skupine s placebom (5,7 % pacientov). Analýza času do udalosti z posudzovaných udalostí exacerbácie využívajúca súhrnné údaje priniesla pomer rizík (HR) na úrovni 0,32 (95 % CI 0,16, 0,65; p = 0,0010). To naznačuje, že riziko prvej akútnej hodnotenej exacerbácie IPF bolo v ktoromkoľvek časovom bode štatisticky signifikantne nižšie v skupine s nintedanibom ako v skupine s placebom.

Analýza prežívania

Vo vopred špecifikovanej súhrnnej analýze údajov prežívania zo skúšaní INPULSIS bola celková úmrtnosť počas 52 týždňov nižšia v skupine s nintedanibom (5,5 %) v porovnaní so skupinou s placebom (7,8 %). Analýza času do úmrtia viedla k výsledku HR na úrovni 0,70 (95 % CI 0,43, 1,12; p = 0,1399). Výsledky koncových ukazovateľov prežívania (ako úmrtnosť počas liečby a úmrtnosť na ochorenia dýchacích ciest) preukázali konzistentný číselný rozdiel v prospech nintedanibu.

Tabuľka 6: Úmrtnosť zo všetkých príčin počas 52 týždňov v skúšaní INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne
Počet pacientov s rizikom	204	309	219	329	423	638
Pacienti s udalosťami, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Porovnanie s placebom ¹						
p-hodnota ²		0,2880		0,2995		0,1399
Pomer rizika ³		0,63		0,74		0,70
95 % CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)
¹ Na základe údajov zozbieraných max. počas 372 dní (52 týždňov + 7-dňová rezerva). ² Na základe log-rank testu. ³ Na základe Coxovho regresného modelu.						

Podporná evidencia z výsledkov 2. fázy skúšania (1199.30) lieku Ofev 150 mg dvakrát denne
 Dodatočnú evidenciu účinnosti poskytuje 2. fáza randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdie na zistenie dávky vrátane skupiny s dávkou nintedanibu 150 mg dvakrát denne.

Primárny koncový ukazovateľ, miera poklesu hodnoty FVC počas 52 týždňov, bol nižší v ramene s nintedanibom (-0,060 l/rok, N = 84) ako v ramene s placebom (-0,190 l/rok, N = 83). Odhadovaný rozdiel medzi liečenými skupinami bol 0,131 l/rok (95 % CI 0,027; 0,235). Rozdiel medzi liečenými skupinami dosiahol nominálnu štatistickú signifikantnosť (p = 0,0136).

Odhadovaná stredná hodnota zmeny oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre SGRQ v 52. týždni bola 5,46 pre placebo, indikujúca zhoršenie kvality života súvisiacej so zdravím a -0,66 pre nintedanib, indikujúca stabilnú kvalitu života súvisiacu so zdravím. Odhadovaný priemerný rozdiel pre nintedanib v porovnaní s placebom bol -6,12 (95 % CI: -10,57, -1,67; p = 0,0071).

Počet pacientov s akútnou exacerbáciou IPF počas 52 týždňov bol nižší v skupine s nintedanibom (2,3 %, N = 86) ako v skupine s placebom (13,8 %, N = 87). Odhadovaný pomer rizík nintedanibu verus placebo bol 0,16 (95 % CI 0,04, 0,71; p = 0,0054).

Dodatočné údaje zo skúšania INJOURNEY fázy IV s podávaním lieku Ofev v dávke 150 mg dvakrát denne a doplnkového pirfenidónu po dobu 12 týždňov:

Súbežná liečba nintedanibom a pirfenidónom sa skúmala v prieskumnom, otvorenom, randomizovanom skúšaní s podávaním nintedanibu v dávke 150 mg dvakrát denne s doplnkovým pirfenidónom (titrovaným na 801 mg trikrát denne) v porovnaní s podávaním samotného nintedanibu v dávke 150 mg dvakrát denne u 105 randomizovaných pacientov po dobu 12 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bol percentuálny podiel pacientov s gastrointestinálnymi nežiaducimi účinkami od začiatku skúšania do 12. týždňa. Gastrointestinálne nežiaduce účinky boli časté a v súlade so stanoveným bezpečnostným profilom jednotlivých zložiek. Hnačka, nevoľnosť a vracanie boli najčastejšími nežiaducimi účinkami hlásenými u 20 (37,7 %), 22 (41,5 %) resp. 15 (28,3 %) pacientov liečených pirfenidónom pridaným k nintedanibu oproti 16 (31,4 %), 6 (11,8 %) resp. 6 (11,8 %) pacientov liečených samotným nintedanibom, v uvedenom poradí. Priemerné (SE) absolútne zmeny od východiskovej hodnoty FVC v 12. týždni boli -13,3 (17,4) ml u pacientov liečených nintedanibom s doplnkovým pirfenidónom (n = 48) v porovnaní s -40,9 (31,4) ml u pacientov liečených samotným nintedanibom (n = 44).

Interval QT

Vo vyhradenej štúdiu u pacientov s karcinómom z renálnych buniek sa zaznamenávali merania intervalu QT/QTc. Ukázali, že jednorazová perorálna dávka 200 mg nintedanibu, ako aj opakované perorálne dávky po 200 mg nintedanibu podávané dvakrát denne po dobu 15 dní interval QTcF nepredĺžili.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Ofev vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s IPF (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Nintedanib dosiahol maximálne plazmatické koncentrácie približne po 2 až 4 hodinách po perorálnom podaní vo forme mäkkej želatínovej kapsuly pri podaní s jedlom (rozpätie 0,5 - 8 h). Absolútna biologická dostupnosť 100 mg dávky bola 4,69 % (90 % CI: 3,615 - 6,078) u zdravých dobrovoľníkov. Absorpcia a biologická dostupnosť sa znižujú vplyvom transportérov a silným metabolizmom prvého prechodu. Proporcionalita dávky bola preukázaná zvýšením expozície nintedanibu (rozpätie dávky 50 až 450 mg jedenkrát denne a 150 až 300 mg dvakrát denne). Plazmatické koncentrácie v rovnovážnom stave sa dosiahli najneskôr do jedného týždňa podávania dávky.

Po konzumácii jedla sa expozícia nintedanibu zvýšila približne o 20 % v porovnaní s podaním nalačno (CI: 95,3-152,5 %) a absorpcia bola oneskorená (medián t_{max} nalačno: 2,00 h; s jedlom: 3,98 h).

Distribúcia

Nintedanib sleduje minimálne dvojfázovú kinetiku dispozície. Po intravenóznom podaní infúziou bol pozorovaný vysoký distribučný objem (V_{ss} : 1,050 l, 45,0 % gCV).

In vitro viazanie nintedanibu na proteíny v ľudskej plazme bolo vysoké, s viazanou frakciou 97,8 %. Za hlavný väzbový proteín sa považuje sérový albumín. Nintedanib sa preferenčne distribuuje v plazme s pomerom krv/plazma na úrovni 0,869.

Biotransformácia

Prevalentná metabolická reakcia pri nintedanibe je hydrolytické štiepenie esterázami, pri ktorej sa vytvorí BIBF 1202 obsahujúci podiel voľnej kyseliny. BIBF 1202 sa potom glukuroniduje enzýmami uridín-5'-difosfo-glukuronozyltransferázy (UGT), konkrétne UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 a UGT 1A10, na BIBF 1202 glukuronid.

Iba malý rozsah biotransformácie nintedanibu sa skladal z CYP dráh s CYP 3A4 ako predominantne zapojeným enzýmom. V ľudskej štúdiu ADME sa hlavný CYP-dependentný metabolit v plazme nedal zistiť. *In vitro* zodpovedal CYP-dependentný metabolizmus za približne 5 % štiepení v porovnaní približne s 25 % štiepeniami esterov. Nintedanib, BIBF 1202 a BIBF 1202 glukuronid v predklinických štúdiách neinhibovali ani neindukovali CYP enzýmy. Liekové interakcie medzi nintedanibom a CYP substrátmi, CYP inhibítormi alebo CYP induktormi sa preto neočakávajú.

Eliminácia

Celkový plazmatický klírens po intravenóznom podaní infúziou bol vysoký (CL: 1 390 ml/min, 28,8 % gCV). Vylučovanie nezmeneného liečiva močom do 48 h bolo približne 0,05 % dávky (31,5 % gCV) po perorálnom a približne 1,4 % dávky (24,2 % gCV) po intravenóznom podaní. Renálny klírens bol 20 ml/min (32,6 % gCV). Hlavnou cestou eliminácie rádioaktivity súvisiacej s liečivom po perorálnom podaní [14 C] nintedanibu bolo vylučovanie stolicou/žlčou (93,4 % dávky, 2,61 % gCV). Príspevie renálneho vylučovania k celkovému klírnsu bolo nízke (0,649 % dávky, 26,3 % gCV). Celkové obnovenie sa považovalo za ukončené (viac než 90 %) do 4 dní po podaní dávky. Koncový polčas nintedanibu bol od 10 do 15 h (% gCV približne 50 %).

Linearita/nelinearita

Farmakokinetiku (PK) nintedanibu možno považovať za lineárnu vzhľadom k času (t. j. údaje o jednorazovej dávke je možné extrapolovať na údaje o opakovaných dávkach). Akumulácia pri viacnásobných podaniach bola 1,04-násobná pre C_{max} a 1,38-násobná pre AUC_{τ} . Najnižšie koncentrácie nintedanibu zostali stabilné viac než jeden rok.

Transport

Nintedanib je substrát P-gp. Viac informácií o interakčnom potenciáli nintedanibu s týmto transportérom si pozrite v časti 4.5. Preukázalo sa, že nintedanib *in vitro* nie je substrátom ani inhibítorom OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 alebo MRP-2. Nintedanib nebol ani substrátom BCRP. *In vitro* sa pozoroval iba slabý inhibičný potenciál na OCT-1, BCRP a P-gp, ktorý sa z hľadiska klinickej relevancie považuje za nízky. To isté platí pre nintedanib ako substrát OCT-1.

Populačná farmakokinetická analýza v osobitných populáciách

Farmakokinetické vlastnosti nintedanibu boli podobné u zdravých dobrovoľníkov, pacientov s IPF a pacientov s nádorovým ochorením. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy (PopPK) u pacientov s IPF a pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) (N = 1,191) a popisných skúmaní nebola expozícia nintedanibu ovplyvnená pohlavím (s korekciou telesnej hmotnosti), miernym a stredne závažným poškodením funkcie obličiek (odhadnutým podľa klirensu kreatinínu), konzumáciou alkoholu ani genotypom P-gp. Analýza PopPK indikovala mierny účinok na expozíciu nintedanibu v závislosti na veku, telesnej hmotnosti a rase (pozri nižšie). Na základe vysokej medziindividuálnej variability expozície sa pozorované mierne účinky nepovažujú za klinicky významné (pozri časť 4.4).

Vek

Expozícia nintedanibu sa zvyšovala lineárne s vekom. $AUC_{\tau,ss}$ sa znížil o 16 % u pacienta vo veku 45 rokov a zvýšil o 13 % u pacienta vo veku 76 rokov vzhľadom k pacientovi s mediánom veku 62 rokov. Vekové rozpätie pokryté analýzou bolo 29 až 85 rokov; približne 5 % populácie bolo starších ako 75 rokov. Na základe modelu PopPK sa u pacientov vo veku ≥ 75 rokov pozorovalo v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov zvýšenie expozície nintedanibu o približne 20 – 25 %.

Štúdie s pediatrickou populáciou sa nevykonali.

Telesná hmotnosť

Pozorovala sa inverzná korelácia medzi telesnou hmotnosťou a expozíciou nintedanibu. $AUC_{\tau,ss}$ sa zvýšil o 25 % u pacienta s hmotnosťou 50 kg (5. percentil) a znížil o 19 % u pacienta s hmotnosťou 100 kg (95. percentil) vzhľadom k pacientovi s mediánom hmotnosti 71,5 kg.

Rasa

Populačná stredná expozícia nintedanibu bola o 33 - 50 % vyššia u čínskych, taiwanských a indických pacientov a o 16 % vyššia u japonských pacientov, pričom bola o 16 - 22 % nižšia u kórejských pacientov v porovnaní s belochmi (telesná hmotnosť korigovaná). Údaje o pacientoch čiernej rasy boli veľmi obmedzené, ale v rovnakom rozsahu ako u belochov.

Porucha funkcie pečene

V účelovej štúdií fázy I s použitím jednorazovej dávky a v porovnaní so zdravými jedincami bola expozícia nintedanibu na základe C_{max} a AUC 2,2-násobne vyššia u dobrovoľníkov s miernou poruchou funkcie pečene (Child Pugh A; 90 % CI 1,3 - 3,7 pre C_{max} a 1,2 - 3,8 pre AUC v uvedenom poradí). U dobrovoľníkov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child Pugh B) bola expozícia 7,6-násobne vyššia na základe C_{max} (90 % CI 4,4 - 13,2) a 8,7-násobne vyššia (90 % CI 5,7 - 13,1) na základe AUC v uvedenom poradí v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi. Jedinci so závažnou poruchou funkcie pečene (Child Pugh C) sa neskúmali.

Súbežná liečba s pirfenidónom

V špecializovanej farmakokinetickej štúdií sa skúmala súbežná liečba nintedanibom a pirfenidónom u pacientov s IPF. Skupina 1 dostala jednorazovú dávku 150 mg nintedanibu pred a po titracii smerom nahor na 801 mg pirfenidónu trikrát denne v ustálenom stave (N = 20 liečených pacientov). Skupina 2

dostávala liečbu v ustálenom stave s podávaním 801 mg pirfenidónu trikrát denne a bol u nej stanovený farmakokinetický profil pred a po najmenej 7 dňoch súbežnej liečby s podávaním 150 mg nintedanibu dvakrát denne (N = 17 liečených pacientov). V skupine 1 boli upravené geometrické priemerné pomery (90 % interval spoľahlivosti (CI)) na úrovni 93 % (57 % - 151 %) pre hodnoty parametra C_{max} a na úrovni 96 % (70 % - 131 %) pre hodnoty parametra AUC_{0-tz} nintedanibu (n = 12 pre porovnanie medzi jednotlivcami). V skupine 2 boli upravené geometrické priemerné pomery (90 % (CI)) na úrovni 97 % (86 % - 110 %) pre hodnoty parametra $C_{max,ss}$ a na úrovni 95 % (86 % - 106 %) pre hodnoty parametra $AUC_{t,ss}$ pirfenidónu (n = 12 pre porovnanie medzi jednotlivcami).

Na základe týchto výsledkov sa nezistil žiadny dôkaz relevantných farmakokinetických liekových interakcií medzi nintedanibom a pirfenidónom pri ich súbežnom podávaní (pozri časť 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxikológia

Štúdie o toxicite jednorazovej dávky u potkanov a myši indikovali nízky akútny toxický potenciál nintedanibu. V toxikologických štúdiách s opakovanými dávkami na potkanoch nežiaduce účinky (napr. zhrubnutie rastovej platničky, lézie rezákov) zväčša súviseli s mechanizmom účinku (t. j. VEGFR-2 inhibícia) nintedanibu. Tieto zmeny sú známe z iných VEGFR-2 inhibítorov a možno ich považovať za skupinové účinky.

V štúdiách toxicity na nehlodavcoch boli pozorované diarea a vracanie, sprevádzané zníženou konzumáciou potravy a úbytkom telesnej hmotnosti.

O zvýšení hodnôt pečeňových enzýmov u potkanov, psov a opíc *Cynomolgus* nebol žiadny dôkaz. Mierne zvýšenia pečeňových enzýmov, ktoré neboli spôsobené závažnými nežiaducimi účinkami ako diarea, boli pozorované iba pri makakoch rézus.

Reprodukčná toxicita

U potkanov sa pozorovala embryonálna/fetálna letalita a teratogénne účinky pri expozícii nižšej, ako je expozícia u ľudí pri MRHD na úrovni 150 mg dvakrát denne. Pri úrovniach subterapeutickej expozície boli tiež zaznamenané účinky na vývoj axiálneho skeletu a na vývoj veľkých artérií.

U potkanov sa pozorovala embryonálna/fetálna letalita a teratogénne účinky pri expozícii približne 3-násobne vyššej, ako je expozícia pri MRHD, ale nejasné účinky na embryonálny/fetálny vývoj axiálneho skeletu a srdca boli zaznamenané už pri expozícii pod úrovňou expozície pri MRHD 150 mg dvakrát denne.

V pre- a postnatálnej vývojovej štúdií na potkanoch boli účinky na pre- a postnatálny vývoj pozorované pri nižšej expozícii, ako je expozícia pri MRHD.

Štúdia samčej fertility a skorého embryonálneho vývoja až po implantáciu na potkanoch neodhalila účinky na reprodukčný trakt samčiekov a samčiu fertilitu.

U potkanov sa malé množstvá rádiologicky označeného nintedanibu a/alebo jeho metabolity vylučovali do mlieka ($\leq 0,5$ % podávanej dávky).

Z 2-ročných štúdií karcinogenity na myšiach a potkanoch vyplynul dôkaz o karcinogénnom potenciáli nintedanibu.

Štúdie genotoxicity neindikovali pre nintedanib žiadny mutagénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

triglyceridy, so stredne dlhým reťazcom
tvrdý tuk
lecitín (sójový) (E322)

Obal kapsuly

želatína
glycerol (85 %)
oxid titaničitý (E171)
červený oxid železitý (E172)
žltý oxid železitý (E172)

Atrament na potlač

šelaková glazúra
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol (E1520)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ofev 100 mg mäkké kapsuly/Ofev 150 mg mäkké kapsuly sú dostupné v nasledujúcich veľkostiach balenia:

- 30 x 1 mäkkých kapsúl v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky
- 60 x 1 mäkkých kapsúl v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. januára 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 100 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 100 mg nintedanibu (ako esilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sójový lecitín. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 x 1 mäkká kapsula
60 x 1 mäkká kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ofev 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC: {číslo} [kód lieku]
SN: {číslo} [sériové číslo]
NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

Vonkajšia škatuľa

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 150 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 150 mg nintedanibu (ako esilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje sójový lecitín. Ďalšie informácie si pozrite v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 x 1 mäkká kapsula
60 x 1 mäkká kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ofev 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 100 mg kapsuly
nintedanib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Skôr ako pred použitím neotvárajte.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

Blister

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 150 mg kapsuly
nintedanib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Skôr ako pred použitím neotvárajte.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ofev 100 mg mäkké kapsuly Nintedanib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ofev a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ofev
3. Ako užívať Ofev
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ofev
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ofev a na čo sa používa

Ofev obsahuje liečivo nintedanib a používa sa na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF).

IPF je stav, pri ktorom v priebehu času dochádza k hrubnutiu tkaniva v pľúcach, jeho tuhnutiu a zjazveniu. V dôsledku toho zjazvenie znižuje schopnosť prenášať kyslík z pľúc do krvného riečiska a zhoršuje sa hlboké dýchanie. Ofev pomáha znižovať zjazvenie a stuhnutie pľúc.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ofev

Neužívajte Ofev:

- ak ste alergický na nintedanib, arašidy alebo sóju, alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Ofev, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika,

- ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou;
- ak máte alebo ste niekedy mali problémy s obličkami;
- ak máte alebo ste mali problémy s krvácaním;
- ak užívate lieky na riedenie krvi (napr. warfarín, fenprokumón alebo heparín) na zabránenie zrážanlivosti krvi;
- ak užívate pírfenidón, pretože to môže zvýšiť riziko výskytu hnačky, nevoľnosti, vracania a problémov s pečeňou;
- ak máte alebo ste mali problémy so srdcom (napr. srdcový infarkt);
- ak ste v poslednej dobe podstúpili chirurgický zákrok. Nintedanib môže u vás ovplyvňovať spôsob hojenia rán. Ak podstupujete chirurgický zákrok, liečba liekom Ofev sa preto zvyčajne ukončí. Váš lekár rozhodne, kedy bude liečba týmto liekom obnovená.

Na základe týchto informácií môže váš lekár urobiť krvné testy, napríklad preto, aby skontroloval funkciu pečene. Výsledky týchto testov váš lekár s vami prediskutuje a rozhodne, či môžete užívať Ofev.

Pri užívaní tohto lieku sa okamžite obráťte na svojho lekára,

- ak sa u vás vyskytne hnačka. Včasná liečba hnačky je dôležitá (pozri časť 4);
- ak vraciate alebo pociťujete nevoľnosť;
- ak máte nevysvetliteľné príznaky, ako je žltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka), tmavý alebo hnedý moč (farby čaju), bolesť v pravej hornej časti brucha, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne, alebo pocit únavy. Môže ísť o príznaky závažných problémov s pečeňou;
- ak máte silnú bolesť v oblasti žalúdka, horúčku, zimnicu, budete vracat' alebo pociťovať stuhnutosť brucha alebo nadúvanie, pretože by to mohli byť príznaky prederavenia črevnej steny („perforácia zažívacieho traktu“). Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali žalúdočné vredy alebo divertikulárnu chorobu, alebo ak ste súbežne liečený protizápalovými liekmi (NSAID) (používané na liečbu bolesti alebo opuchu) alebo steroidmi (používané pri zápaloch a alergiách), pretože to môže toto riziko zvýšiť;
- ak máte bolesť, opuch, začervenanie, teplo v končatine, pretože by to mohli byť príznaky krvnej zrazeniny v niektorej zo žíl (typ krvnej cievy);
- ak máte tlak alebo bolesť v hrudi, zvyčajne na ľavej strane tela, bolesť v krku, sánke, pleci alebo ramene, rýchle búšenie srdca, dýchavičnosť, nevoľnosť, vracanie, pretože by to mohli byť príznaky srdcového infarktu;
- ak sa u vás vyskytne akékoľvek silnejšie krvácanie.

Deti a dospelí

Ofev by nemali užívať deti a dospelí mladší ako 18 rokov.

Iné lieky a Ofev

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane rastlinných liečiv a liekov bez predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ofev môže s určitými inými liekmi vzájomne reagovať. Nasledujúce lieky sú príkladmi liekov, ktoré môžu u vás zvyšovať hladiny nintedanibu v krvi, a tým zvyšovať riziko vedľajších účinkov (pozri časť 4):

- liek používaný na liečbu hubovitých infekcií (ketokonazol),
- liek používaný na liečbu bakteriálnych infekcií (erytromycín),
- liek, ktorý ovplyvňuje váš imunitný systém (cyklosporín).

Nasledujúce lieky sú príkladmi liekov, ktoré môžu u vás znižovať hladinu nintedanibu v krvi a znižovať tak účinnosť lieku Ofev:

- antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu tuberkulózy (rifampicín),
- lieky, ktoré sa používajú na liečbu záchvatov (karbamazepín, fenytoín),
- liečivá bylina na liečbu depresie (ľubovník bodkovaný).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tento liek neužívajte počas tehotenstva, pretože môže uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu a spôsobovať vrodené chyby.

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia počas užívania lieku Ofev a najmenej počas 3 mesiacov po ukončení liečby používať účinnú kombináciu spôsobov na zabránenie otehotneniu, vrátane bariérových spôsobov ako druhej formy antikoncepcie. Najvhodnejší spôsob antikoncepcie prediskutujte so svojím lekárom.

Ak počas liečby liekom Ofev otehotníte, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Počas liečby liekom Ofev nedojčite, pretože pre dojča to môže znamenať riziko poškodenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ofev môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa necítite dobre, nesmiete viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

Ofev obsahuje sójový lecitín.

Ak ste alergický na sóju alebo arašidy, tento liek neužívajte (pozri časť 2).

3. Ako užívať Ofev

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna kapsula 100 mg dvakrát denne (celkovo 200 mg denne). Kapsuly užívajte každý deň s odstupom 12 hodín približne v rovnakom čase, napríklad jednu kapsulu ráno a jednu kapsulu večer. Tým sa zabezpečí, že vo vašom krvnom riečisku sa bude udržiavať stabilné množstvo nintedanibu. Kapsuly prehltajte zapíjané vodou vcelku, nežujte ich ani nedrvtte. Odporúča sa, aby ste kapsuly užívali s jedlom, t. j. počas jedla, prípadne bezprostredne pred ním alebo po ňom.

Denne neužívajte viac ako odporúčanú dávku dve kapsuly Ofev 100 mg.

Ak odporúčanú dávku dve kapsuly lieku Ofev 100 mg denne neznášate (pozri možné vedľajšie účinky v časti 4), váš lekár môže odporučiť, aby ste prestali užívať tento liek. Dávku neznižujte ani liečbu neukončujte sami bez toho, aby ste sa najskôr neporadili so svojim lekárom.

Ak užijete viac lieku Ofev, ako máte

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Ofev

Ak ste zabudli užiť predchádzajúcu dávku, neužívajte dve kapsuly naraz. Ďalšiu dávku lieku Ofev 100 mg máte užiť podľa plánu v určenom čase, ako vám odporučil váš lekár alebo lekárnik.

Ak prestanete užívať Ofev

Neprestávajúce užívať Ofev bez toho, aby ste sa najprv neporadili so svojim lekárom. Je dôležité užívať tento liek každý deň, pokiaľ vám ho váš lekár bude predpisovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Ak sa u vás počas liečby liekom Ofev vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky, venujte tomu osobitnú pozornosť:

Hnačka (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

Hnačka môže viesť k dehydrácii: strate tekutín a dôležitých solí (elektrolytov ako sodík alebo draslík) z tela. Pri prvých príznakoch hnačky pite dostatok tekutín a okamžite sa obráťte na svojho lekára. Čo najskôr začnite so zodpovedajúcou protihnačkovou liečbou, napr. loperamidom.

Počas liečby týmto liekom boli pozorované nasledujúce ostatné vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť,
- bolesť v dolnej časti trupu (brucho),
- abnormálne výsledky pečeňových testov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- vracanie,
- strata chuti do jedla,
- strata telesnej hmotnosti,
- krvácanie,
- vyrážka.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- pankreatitída (zápal pankreasu),
- závažné problémy s pečeňou,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia),
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- svrbenie,
- srdcový záchvat.

Neznáme (z dostupných údajov)

- zlyhanie obličiek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v **prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ofev

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Ofev uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že blister obsahujúci kapsuly je otvorený alebo kapsula je nalomená.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ofev obsahuje

- Liečivo je nintedanib. Každá kapsula obsahuje 100 mg nintedanibu (ako esilátu).
 - Ďalšie zložky sú:
 - Náplň kapsuly: triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, tvrdý tuk, sójový lecitín (E322)
 - Obal kapsuly: želatína, glycerol (85 %), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172)
- Atrament na potlač: šelaková glazúra, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol (E1520)

Ako vyzerá Ofev a obsah balenia

Ofev 100 mg kapsuly sú nepriehľadné, pozdĺžne kapsuly broskyňovej farby z mäkkej želatíny, ktoré majú na jednej strane čiernou farbou vytlačený symbol spoločnosti Boehringer Ingelheim a číslo „100“.

K dispozícii sú dve veľkosti balenia Ofev 100 mg kapsuly:

- 30 x 1 mäkkých kapsúl v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky
- 60 x 1 mäkkých kapsúl v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Ofev 150 mg mäkké kapsuly Nintedanib

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Ofev a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ofev
3. Ako užívať Ofev
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Ofev
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Ofev a na čo sa používa

Ofev obsahuje liečivo nintedanib a používa sa na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF).

IPF je stav, pri ktorom v priebehu času dochádza k hrubnutiu tkaniva v pľúcach, jeho tuhnutiu a zjazveniu. V dôsledku toho zjazvenie znižuje schopnosť prenášať kyslík z pľúc do krvného riečiska a zhoršuje sa hlboké dýchanie. Ofev pomáha znižovať zjazvenie a stuhnutie pľúc.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ofev

Neužívajte Ofev:

- ak ste alergický na nintedanib, arašidy alebo sóju, alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Ofev, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika,

- ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou;
- ak máte alebo ste niekedy mali problémy s obličkami;
- ak máte alebo ste mali problémy s krvácaním;
- ak užívate lieky na riedenie krvi (napr. warfarín, fenprokumón alebo heparín) na zabránenie zrážanlivosti krvi;
- ak užívate pírfenidón, pretože to môže zvýšiť riziko výskytu hnačky, nevoľnosti, vracania a problémov s pečeňou;
- ak máte alebo ste mali problémy so srdcom (napr. srdcový infarkt);
- ak ste v poslednej dobe podstúpili chirurgický zákrok. Nintedanib môže u vás ovplyvňovať spôsob hojenia rán. Ak podstupujete chirurgický zákrok, liečba liekom Ofev sa preto zvyčajne ukončí. Váš lekár rozhodne, kedy bude liečba týmto liekom obnovená.

Na základe týchto informácií môže váš lekár urobiť krvné testy, napríklad preto, aby skontroloval funkciu pečene. Výsledky týchto testov váš lekár s vami prediskutuje a rozhodne, či môžete užívať Ofev.

Pri užívaní tohto lieku sa okamžite obráťte na svojho lekára,

- ak sa u vás vyskytne hnačka. Včasná liečba hnačky je dôležitá (pozri časť 4);
- ak vraciate alebo pociťujete nevoľnosť;
- ak máte nevysvetliteľné príznaky, ako je žltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka), tmavý alebo hnedý moč (farby čaju), bolesť v pravej hornej časti brucha, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne, alebo pocit únavy. Môže ísť o príznaky závažných problémov s pečeňou;
- ak máte silnú bolesť v oblasti žalúdka, horúčku, zimnicu, budete vracať alebo pociťovať stuhnutosť brucha alebo nadúvanie, pretože by to mohli byť príznaky prederavenia črevnej steny („perforácia zažívacieho traktu“) Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali žalúdočné vredy alebo divertikulárnu chorobu, alebo ak ste súčasne liečený protizápalovými liekmi (NSAID) (používané na liečbu bolesti alebo opuchu) alebo steroidmi (používané pri zápaloch a alergiách), pretože to môže toto riziko zvýšiť;
- ak máte bolesť, opuch, začervenanie, teplo v končatine, pretože by to mohli byť príznaky krvnej zrazeniny v niektorej zo žíl (typ krvnej cievy);
- ak máte tlak alebo bolesť v hrudi, zvyčajne na ľavej strane tela, bolesť v krku, sánke, pleci alebo ramene, rýchle búšenie srdca, dýchavičnosť, nevoľnosť, vracanie, pretože by to mohli byť príznaky srdcového infarktu;
- ak sa u vás vyskytne akékoľvek silnejšie krvácanie.

Deti a dospievajúci

Ofev by nemali užívať deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov.

Iné lieky a Ofev

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky vrátane rastlinných liečiv a liekov bez predpisu, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Ofev môže s určitými inými liekmi vzájomne reagovať. Nasledujúce lieky sú príkladmi liekov, ktoré môžu u vás zvyšovať hladiny nintedanibu v krvi, a tým zvyšovať riziko vedľajších účinkov (pozri časť 4):

- liek používaný na liečbu hubovitých infekcií (ketokonazol),
- liek používaný na liečbu bakteriálnych infekcií (erytromycín) ,
- liek, ktorý ovplyvňuje váš imunitný systém (cyklosporín).

Nasledujúce lieky sú príkladmi liekov, ktoré môžu u vás znižovať hladinu nintedanibu v krvi a znižovať tak účinnosť lieku Ofev:

- antibiotikum, ktoré sa používa na liečbu tuberkulózy (rifampicín),
- lieky, ktoré sa používajú na liečbu záchvatov (karbamazepín, fenytoín),
- liečivá bylina na liečbu depresie (ľubovník bodkovaný).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tento liek neužívajte počas tehotenstva, pretože môže uškodiť vášmu nenarodenému dieťaťu a spôsobovať vrodené chyby.

Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia počas užívania lieku Ofev a najmenej počas 3 mesiacov po ukončení liečby používať účinnú kombináciu spôsobov na zabránenie otehotneniu, vrátane bariérových spôsobov ako druhej formy antikoncepcie. Najvhodnejší spôsob antikoncepcie prediskutujte so svojím lekárom.

Ak počas liečby liekom Ofev otehotniete, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Počas liečby liekom Ofev nedojčíte, pretože pre dojča to môže znamenať riziko poškodenia.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ofev môže mať malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Ak sa necítite dobre, nesmiete viesť vozidlá ani obsluhovať stroje

Ofev obsahuje sójový lecitín.

Ak ste alergický na sóju alebo arašidy, tento liek neužívajte (pozri časť 2).

3. Ako užívať Ofev

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka je jedna kapsula 150 mg dvakrát denne (celkovo 300 mg denne). Kapsuly užívajte dvakrát denne každý deň s odstupom 12 hodín približne v rovnakom čase, napríklad jednu kapsulu ráno a jednu kapsulu večer. Tým sa zabezpečí, že vo vašom krvnom riečisku sa bude udržiavať stabilné množstvo nintedanibu. Kapsuly prehltajte zapíjané vodou vcelku, nežujte ich ani nedrvtte. Odporúča sa, aby ste kapsuly užívali s jedlom, t. j. počas jedla, prípadne bezprostredne pred ním alebo po ňom.

Denne neužívajte viac ako odporúčanú dávku dve kapsuly Ofev 150 mg.

Ak odporúčanú dávku dve kapsuly Ofev 150 mg denne neznášate (pozri možné vedľajšie účinky v časti 4), váš lekár môže dennú dávku lieku Ofev znížiť. Dávku neznižujte ani liečbu neukončujte sami bez toho, aby ste sa najskôr neporadili so svojím lekárom.

Váš lekár môže odporúčanú dávku znížiť na dvakrát 100 mg denne (celkovo 200 mg denne). V takomto prípade vám lekár na liečbu predpíše Ofev 100 mg kapsuly. Denne neužívajte viac ako odporúčanú dávku dve kapsuly Ofev 100 mg, ak bola vaša denná dávka znížená na 200 mg denne.

Ak užijete viac lieku Ofev, ako máte

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Ofev

Ak ste zabudli užiť predchádzajúcu dávku, neužívajte dve kapsuly naraz. Ďalšiu dávku lieku Ofev 150 mg máte užiť podľa plánu v určenom čase, ako vám odporučil váš lekár alebo lekárnik.

Ak prestanete užívať Ofev

Neprestávajte užívať Ofev bez toho, aby ste sa najprv neporadili so svojím lekárom. Je dôležité užívať tento liek každý deň, pokiaľ vám ho váš lekár bude predpisovať.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Ak sa u vás počas liečby liekom Ofev vyskytnú nasledujúce vedľajšie účinky, venujte tomu osobitnú pozornosť:

Hnačka (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

Hnačka môže viesť k dehydratácii: strate tekutín a dôležitých solí (elektrolytov ako sodík alebo draslík) z tela. Pri prvých príznakoch hnačky pite dostatok tekutín a okamžite sa obráťte na svojho lekára. Čo najskôr začnite so zodpovedajúcou protihnačkovou liečbou, napr. loperamidom.

Počas liečby týmto liekom boli pozorované nasledujúce ostatné vedľajšie účinky:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť,
- bolesť v dolnej časti trupu (brucho),
- abnormálne výsledky pečeneových testov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- vracanie,
- strata chuti do jedla,
- strata telesnej hmotnosti,
- krvácanie,
- vyrážka.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb)

- pankreatitída (zápal pankreasu),
- závažné problémy s pečeňou,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia),
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- žltacka , čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- svrbenie,
- srdcový záchvat.

Neznáme (z dostupných údajov)

- zlyhanie obličiek.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Ofev

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a blistri. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Ofev uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že blister obsahujúci kapsuly je otvorený alebo kapsula je nalomená.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ofev obsahuje

- Liečivo je nintedanib. Každá kapsula obsahuje 150 mg nintedanibu (ako esilátu).
 - Ďalšie zložky sú:
 - Náplň kapsuly: triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, tvrdý tuk, sójový lecitín (E322)
 - Obal kapsuly: želatína, glycerol (85 %), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172)
- Atrament na potlač: šelaková glazúra, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol (E1520)

Ako vyzerá Ofev a obsah balenia

Ofev 150 mg kapsuly sú nepriehľadné, pozdĺžne kapsuly hnedej farby z mäkkej želatíny, ktoré majú na jednej strane čiernou farbou vytlačený symbol spoločnosti Boehringer Ingelheim a číslo „150“.

K dispozícii sú dve veľkosti balenia Ofev 150 mg kapsuly:

- 30 x 1 mäkkých kapsúl v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky
- 60 x 1 mäkkých kapsúl v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.