

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Ofev 100 mg mehke kapsule

Ofev 150 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena kapsula vsebuje 100 mg nintedaniba (v obliki esilata).

Ena kapsula vsebuje 150 mg nintedaniba (v obliki esilata).

Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena kapsula vsebuje 1,2 mg sojinega lecitina.

Ena kapsula vsebuje 1,8 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula (kapsula)

Zdravilo Ofev 100 mg mehke kapsule so neprozorne in podolgovate želatinske kapsule v barvi breskve, ki imajo na eni strani črno natisnjeno oznako podjetja Boehringer Ingelheim in številko "100".

Zdravilo Ofev 150 mg mehke kapsule so neprozorne in podolgovate želatinske kapsule rjave barve, ki imajo na eni strani črno natisnjeno oznako podjetja Boehringer Ingelheim in številko "150".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Ofev je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Ofev mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem IPF.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 150 mg nintedaniba dvakrat na dan, ki ga je treba jemati v približno 12-urnem razmiku.

Odmerek po 100 mg dvakrat na dan se priporoča samo za uporabo pri bolnikih, ki ne prenašajo odmerka po 150 mg dvakrat na dan.

Če bolnik pozabi vzeti priporočeni odmerek, naj ga ponovno vzame ob naslednjem načrtovanem času. Bolnik ne sme vzeti dodatnega odmerka, če odmerek izpusti. Ne sme se prekoračiti največjega priporočenega dnevnega odmerka 300 mg.

Prilaganja odmerka

Poleg simptomatskega zdravljenja, če je potrebno, lahko obravnava neželenih učinkov pri zdravlilu Ofev (glejte poglavji 4.4 in 4.8) vključuje zmanjšanje odmerka in začasno prekinitev, dokler specifični neželeni učinek ne bo izzvenel do ravni, ki omogoča nadaljevanje zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Ofev lahko nadaljujete s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan) ali z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan). Če bolnik ne prenaša odmerka po 100 mg dvakrat na dan, je treba zdravljenje z zdravilom Ofev ukiniti.

V primeru prekinitev zaradi zvišanja vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin aminotransferaze (ALT) na > 3x zgornjo mejo normalnih vrednosti (ULN-upper limit of normal), se lahko zdravljenje z zdravilom Ofev po vrnitvi vrednosti aminotransferazna izhodiščno raven nadaljuje z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan), nato pa se lahko poveča na polni odmerek (150 mg dvakrat na dan) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Posebne populacije

Starejši bolniki (≥ 65 let)

Pri starejših bolnikih na splošno niso opazili razlike glede varnosti in učinkovitosti. Začetnega odmerka ni treba v naprej prilagoditi samo zaradi bolnikove starosti. Vendar je verjetneje, da bodo bolniki, stari 75 let ali več, potrebovali zmanjšanje odmerka za obvladovanje neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Manj kot 1 % enkratnega odmerka nintedaniba se izloči skozi ledvice (glejte poglavje 5.2). Bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro začetnega odmerka ni treba prilagajati. Varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike nintedaniba pri bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) niso proučevali.

Jetrna okvara

Nintedanib se pretežno izloča z žolčem/blatom (> 90 %). Izpostavljenost se je povečala pri bolnikih z jetrno okvaro (Child Pugh A, Child Pugh B; glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) je priporočeni odmerek zdravila Ofev 100 mg dvakrat dnevno na približno 12 ur. Pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) je treba razmisliti o možnostičasne ali dokončne prekinitve zdravljenja zaradi obvladovanja neželenih učinkov. Varnosti in učinkovitosti nintedaniba niso proučili pri bolnikih z jetrno okvaro, razvrščeno kot B ali C po Child Pughovi lestvici. Zdravljenja bolnikov z zmerno (Child Pugh B) in hudo (Child Pugh C) jetrno okvaro z zdravilom Ofev ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Ofev pri otrocih, starih 0 do 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo Ofev je namenjeno peroralni uporabi. Kapsule je treba zaužiti s hrano, pogoltniti cele z vodo; ne sme se jih žvečiti ali drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na nintedanib, arašide ali sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezni prebavil

Driska

V preskušanjih INPULSIS (glejte poglavje 5.1) je bila driska najpogostejši neželeni učinek prebavil, o katerem so poročali pri 62,4 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Ofev, v primerjavi z 18,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov je bil neželeni

učinek blag do zmeren in se je pojavil v prvih 3 mesecih zdravljenja. Zaradi driske so v kliničnih preskušanjih zmanjšali odmerek pri 10,7 % bolnikov in ukiniti zdravljenje z nintedanibom pri 4,4 % bolnikov.

V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih primerih driske s posledično dehidracijo in elektrolitskimi motnjami. Bolnike je treba zdraviti takoj, ko se pojavijo prvi znaki, in sicer z ustrezno hidracijo in zdravili proti driski, npr. loperamidom, včasih je treba zdravljenje prekiniti. Zdravljenje lahko nadaljujete z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan) ali s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan). Pri trdovratni hudi driski, ki se na simptomatsko zdravljenje ne odziva, je treba zdravljenje z zdravilom Ofev ukiniti.

Navzea in bruhanje

Pogosta neželena učinka prebavil sta bila navzea in bruhanje (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov z navzeo in bruhanjem je bil dogodek blag do zmeren. Zaradi navzee so ukiniti zdravljenje z nintedanibom pri 2,0 % bolnikov. Zaradi bruhanja so zdravljenje prekinili pri 0,8 % bolnikov.

Pri trdovratnih simptomih, ki kljub podporni oskrbi ne izginejo (vključno z zdravljenjem z antiemetiki), je morda treba odmerek zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Zdravljenje se lahko nadaljuje z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan) ali s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan). Pri trdovratnih simptomih je treba zdravljenje z zdravilom Ofev ukiniti.

Delovanje jeter

Varnosti in učinkovitosti zdravila Ofev niso proučevali pri bolnikih z zmerno (Child Pugh B) ali hudo (Child Pugh C) jetrno okvaro. Zato zdravljenje z zdravilom Ofev za te bolnike ni priporočljivo (glejte poglavje 4.2). Na podlagi večje izpostavljenosti se lahko poveča tudi tveganje za neželene dogodke pri bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A). Bolnike z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) je treba zdraviti z nižjim odmerkom zdravila Ofev (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Pri zdravljenju z nintedanibom so opazili poškodbe jeter, povzročene z zdravilom, vključno s hudo poškodbo jeter s smrtnim izidom. Večina jetrnih dogodkov se je pojavila v prvih treh mesecih zdravljenja. Zato je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Ofev in v prvem mesecu zdravljenja določiti raven jetrnih aminotransferaz in bilirubina. Bolnike je treba v naslednjih dveh mesecih zdravljenja spremljati v rednih intervalih, nato pa periodično, npr. ob vsakem obisku bolnika ali kot je klinično indicirano.

Povečanja jetrnih encimov (ALT, AST, ALKP in gama-glutamilttransferaze (GGT)) in bilirubina so bila v večini primerov reverzibilna po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi uporabe. Če so izmerjene vrednosti aminotransferaz (AST ali ALT) > 3 x ULN, se priporoča zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja z zdravilom Ofev, bolnika pa je treba natančno spremljati. Ko se aminotransferaze vrnejo na izhodiščne vrednosti, se lahko zdravljenje z zdravilom Ofev nadaljuje s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan) ali z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan), nato pa postopoma zvišuje do polnega odmerka (glejte poglavje 4.2). Če so zvišane vrednosti jetrnih testov povezane s kliničnimi znaki ali simptomi poškodbe jeter, npr. z zlatenico, je treba zdravljenje z zdravilom Ofev trajno ukiniti. Raziskati je treba alternativne vzroke za zvečane jetrnih encimov.

Pri bolnikih z majhno telesno maso (< 65 kg), bolnikih azijske rase in ženskah obstaja večje tveganje za povečanje ravni jetrnih encimov. Izpostavljenost nintedanibu se linearno večja z bolnikovo starostjo, kar lahko povzroči večje tveganje za povečanje ravni jetrnih encimov (glejte poglavje 5.2). Priporočljivo je skrbno spremljanje bolnikov s temi dejavniki tveganja.

Delovanje ledvic

Pri uporabi nintedaniba so poročali o primerih ledvične okvare/odpovedi, v nekaterih primerih s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8).

Med zdravljenjem z nintedanibom je treba bolnike spremljati, posebna pozornost pa je potrebna pri tistih bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za ledvično okvaro/odpoved. V primeru ledvične okvare/odpovedi je treba razmisliti o prilagoditvi odmerka (glejte poglavje 4.2, Prilaganje odmerka).

Krvavitve

Zaviranje receptorja vaskularnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGFR-*vascular endothelial growth factor receptor*) lahko poveča tveganje za krvavitve. V preskušanih INPULSIS z zdravilom Ofev je bila pogostnost pojava neželenega učinka krvavitve pri bolnikih, nekoliko višja v skupini, ki je prejela zdravilo Ofev (10,3 %), kot v skupini, ki je prejela placebo (7,8 %). Najpogostejša krvavitve je bila epistaksa, ki ni bila resna. Resne krvavitve so se pojavile z nizko pogostnostjo in podobno pogosto v obeh zdravljenih skupinah (placebo: 1,4 %; zdravilo Ofev: 1,3 %).

Bolniki z znanim tveganjem za krvavitve, vključno z bolniki z dedno nagnjenostjo h krvavitvam ali tisti, ki so pred začetkom zdravljenja z zdravilom prejeli polne odmerke antikoagulantov, niso bili vključeni v študije INPULSIS. V obdobju trženja zdravila so poročali o neresnih in resnih krvavitvah, od katerih je bilo nekaj s smrtnim izidom (vključno pri bolnikih, ki niso zdravljeni z antikoagulantami, in tistih, ki so zdravljeni z antikoagulantami ali drugimi zdravili, ki bi lahko povzročili krvavitve). Zato se lahko ti bolniki z zdravilom Ofev zdravijo le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj. Krvavitve v obdobju trženja zdravila vključujejo prebavila, dihala in osrednji živčni sistem, vendar na njih niso omejene, najbolj pogoste pa so krvavitve v prebavilih.

Arterijski trombembolični dogodki

Bolniki z miokardnim infarktom ali možgansko kapjo v nedavni anamnezi so bili iz preskušanj INPULSIS izključeni. O arterijskih trombemboličnih dogodkih so poročali redko: pri 0,7 % bolnikov v skupini s placebom in pri 2,5 % bolnikov v skupini z nintedanibom. Čeprav so bili neželeni učinki, ki kažejo na ishemično bolezen srca, enakomerno razporejeni med skupino z nintedanibom in skupino s placebom, je doživel miokardni infarkt večji odstotek bolnikov v skupini z nintedanibom (1,6 %) v primerjavi s skupino s placebom (0,5 %). Pri zdravljenju bolnikov z večjim srčnožilnim tveganjem, vključno z znano koronarno arterijsko boleznijo, je potrebna previdnost. Če se pri njih pojavijo znaki ali simptomi akutne miokardne ishemije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Venska trombembolija

V preskušanih INPULSIS niso opazili povečanega tveganja za vensko trombembolijo pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom. Zaradi mehanizma delovanja nintedaniba je lahko pri bolnikih tveganje za trombembolične dogodke večje.

Predrtje prebavil

V preskušanih INPULSIS je bila pogostnost bolnikov s predrtjem zelo nizka, tako v preizkusni kot tudi v kontrolni skupini: 0 % placebo, 0,3 % zdravilo Ofev (prizadeta dva bolnika). Zaradi mehanizma delovanja nintedaniba je lahko pri bolnikih tveganje za predrtje prebavil večje. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih predrtja prebavil, od katerih jih je bilo nekaj s smrtnim izidom. Posebno pozornost je treba nameniti zdravljenju bolnikov s predhodno abdominalno operacijo, peptično razjedo, divertikularno boleznijo v anamnezi ali bolnikom, ki sočasno jemljejo kortikosteroide ali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*). Zdravilo Ofev se lahko uvede najmanj 4 tedne po abdominalni operaciji. Zdravljenje z zdravilom Ofev je treba trajno ukiniti pri bolnikih, pri katerih se pojavi predrtje prebavil.

Hipertenzija

Dajanje zdravila Ofev lahko zviša krvni tlak. Sistemske krvni tlak je treba meriti periodično in kot je klinično indicirano.

Zapleti s celjenjem rane

V preskušanih INPULSIS niso opazili večje pogostnosti slabšega celjenja ran. Zaradi mehanizma delovanja lahko nintedanib poslabša celjenje ran. Študij za proučevanje učinka nintedaniba na celjenje ran niso opravili. Zdravilo Ofev je zato dovoljeno uvesti ali v primeru perioperativne prekinitve nadaljevati njegovo jemanje le na podlagi klinične ocene ustreznega celjenja rane.

Sočasno dajanje s pifrenidonom

V namenski farmakokinetični študiji so sočasno dajanje nintedaniba in pifrenidona preučevali pri bolnikih z IPF. Ti rezultati niso dokazali pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med nintedanibom in pifrenidonom, kadar se uporabljata v kombinaciji (glejte poglavje 5.2). Dodatni

podatki iz preskušanja INJOURNEY faze IV z zdravilom Ofev 150 mg dvakrat na dan in dodajanjem pirfenidona 12 tednov so opisani v poglavju 5.1. Zaradi omejenega števila bolnikov je ta študija odkrila le najpogostejše neželene učinke in pokazala povečano število neželenih učinkov prebavil in trend povečanja števila jetrnih neželenih učinkov. Zaradi podobnosti varnostnega profila obeh zdravil lahko pričakujemo kombinirane neželene učinke, vključno z neželenimi učinki prebavil in jetrnimi neželenimi učinki. Razmerje med koristjo in tveganjem sočasnega zdravljenja s pirfenidonom ni bilo ugotovljeno.

Učinek na interval QT

V programu kliničnega preskušanja z nintedanibom niso opazili podaljšanja intervala QT (poglavje 5.1). Ker je znano, da nekateri drugi zaviralci tirozin-kinaze učinkujejo na interval QT, je potrebna previdnost pri dajanju nintedaniba bolnikom, pri katerih se lahko razvije podaljšanje intervala QTc.

Alergijska reakcija

Znano je, da izdelki s sojo pri osebah z alergijo na sojo povzročajo alergijske reakcije, vključno z resno anafilaksijo. Pri bolnikih z znano alergijo na arašidove beljakovine je tveganje za resne reakcije na izdelke s sojo povečano.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

P-glikoprotein (P-gp)

Nintedanib je substrat P-gp (glejte poglavje 5.2). Sočasno dajanje z močnim zaviralcem P-gp, ketokonazolom, je povečalo izpostavljenost nintedanibu za 1,61-krat na podlagi AUC in za 1,83-krat na podlagi C_{max} v namenskih študijah medsebojnega delovanja zdravil. V njih se je ob sočasnem dajanju močnega induktorja P-gp rifampicina izpostavljenost nintedanibu zmanjšala za 50,3 % na podlagi AUC in za 60,3 % na podlagi C_{max} v primerjavi z dajanjem samega nintedaniba. Pri sočasnem dajanju z zdravilom Ofev lahko močni zaviralci P-gp (npr. ketokonazol, eritromicin ali ciklosporin) povečajo izpostavljenost nintedanibu. V teh primerih je treba pri bolnikih skrbno spremljati prenašanje nintedaniba. Zdravljenje z zdravilom Ofev bo mogoče treba prekiniti, zmanjšati odmerek ali ukiniti (glejte poglavje 4.2).

Močni induktorji P-gp (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin in šentjanževka) lahko zmanjšajo izpostavljenost nintedanibu. Razmisliti je treba o alternativnem sočasnem zdravilu, ki P-gp inducira le malo ali pa sploh ne.

Encimi citokroma (CYP)

Le manjši obseg biotransformacije nintedaniba poteka po poteh CYP. V predkliničnih študijah nintedanib in njegovi presnovki, prosta kislina BIBF 1202 in njen glukuronid BIBF 1202, niso zavirali ali inducirali encimov CYP (glejte poglavje 5.2). Na podlagi presnove s CYP velja, da je verjetnost medsebojnega delovanja zdravil z nintedanibom majhna.

Sočasno dajanje z drugimi zdravili

Možnega medsebojnega delovanja nintedaniba s hormonskimi kontraceptivi niso proučevali.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Nintedanib lahko povzroči poškodbe ploda pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Ofev ne zanosijo. Svetovati jim je treba, naj med zdravljenjem z zdravilom Ofev in še najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo ustrezno kontracepcijo. Ker učinka nintedaniba na presnovo in učinkovitost hormonskih kontraceptivov niso proučevali, je treba za preprečevanje nosečnosti kot drugo obliko kontracepcije uporabiti še pregradno metodo.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi zdravila Ofev pri nosečnicah, vendar predklinične študije pri živalih kažejo, da ima lahko zdravilna učinkovina vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Ker lahko nintedanib tudi pri ljudeh poškoduje plod, se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Ženskam je treba svetovati, naj obvestijo zdravnika ali farmacevta, če med zdravljenjem z zdravilom Ofev zanosijo.

Če bolnica med uporabo zdravila Ofev zanosi, je treba oceniti možno nevarnost za plod. Razmisliti je treba o ukinitvi zdravljenja z zdravilom Ofev.

Dojenje

Ni podatkov o izločanju nintedaniba in njegovih presnovkov v materino mleko.

Predklinične študije kažejo, da se pri podganah v obdobju laktacije v mleko izloča majhna količina nintedaniba in njegovih presnovkov ($\leq 0,5\%$ uporabljenega odmerka). Tveganja za novorojenca/dojenčka ne moremo izključiti. Med zdravljenjem z zdravilom Ofev je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Na podlagi predkliničnih preiskav ni znakov vpliva na plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3).

Študije subkronične in kronične toksičnosti niso pokazale, da bi sistemska izpostavljenost, primerljiva izpostavljenosti največjemu priporočenemu odmerku pri ljudeh, 150 mg dvakrat na dan, imela škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja pri podganjih samicah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Ofev ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnikom je treba svetovati, naj bodo med vožnjo ali upravljanjem s stroji med zdravljenjem z zdravilom Ofev previdni.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Nintedanib so proučili v kliničnih preskušanjih s 1.529 bolniki z IPF. Podatki o varnosti v nadaljevanju temeljijo na dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah faze III, s 1.061 bolniki, v katerih so primerjali 52-tedensko zdravljenje z nintedanibom 150 mg dvakrat na dan s placebom (INPULSIS-1 in INPULSIS-2) in na podlagi podatkov, opaženih v obdobju trženja.

Najpogostejši neželeni učinki, povezani z uporabo nintedaniba, vključujejo drisko, navzeo in bruhanje, bolečine v trebuhu, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase in zvečanje jetrnih encimov.

Za obravnavo izbranih neželenih učinkov glejte tudi poglavje 4.4.

Seznam neželenih učinkov

Spodnja preglednica prikazuje povzetek neželenih učinkov po organskih sistemih MedDRA in kategorijah pogostnosti.

V preglednici 1 so povzete pogostnosti neželenih učinkov zdravila (NUZ), o katerih so poročali v skupini z nintedanibom (638 bolnikov), združenih iz dveh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanj faze III, ki sta trajali 52 tednov ali iz obdobja trženja zdravila.

Pogostnosti kategorij so opredeljene po naslednjem dogovoru:

zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Za vsako skupino pogostnosti so neželeni učinki prikazani po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Povzetek neželenih učinkov po kategorijah pogostnosti

Pogostnost	Zelo pogosti ($\geq 1/10$)	Pogosti ($\geq 1/100 < 1/10$)	Občasni ($\geq 1/1.000 < 1/100$)	Neznana pogostnost
Organski sistem				
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			trombocitopenija	
Presnovne in prehranske motnje		zmanjšana telesna masa, zmanjšan tek	dehidracija	
Srčne bolezni			miokardni infarkt	
Žilne bolezni		Krvavitev (glejte poglavje 4.4)	hipertenzija	
Bolezni prebavil	driska, navzea, bolečine v trebuhu	bruhanje	pankreatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	zvečana vrednost jetrnih encimov	zvečana vrednost alanin-aminotransferaze (ALT), zvečana vrednost aspartat-aminotransferaze (AST), zvečana vrednost gama-glutamil-transferaze (GGT)	poškodba jeter zaradi zdravila, hiperbilirubinemija, zvečana vrednost alkalne-fosfataze v krvi (ALKP)	
Bolezni kože in podkožja		izpuščaj	pruritus	
Bolezni sečil				ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4)

Opis izbranih neželenih učinkov*Driska*

O driski so poročali pri 62,4 % bolnikov, zdravljenih z nintedanibom. Pri 3,3 % bolnikov zdravljenih z nintedanibom so poročali, da je bil dogodek resen. Več kot dve tretjini bolnikov, ki so imeli drisko, je o prvem pojavu driske poročalo že v prvih treh mesecih zdravljenja. Zaradi driske so ukinili zdravljenje 4,4 % bolnikov; sicer so dogodke obravnavali z zdravlili proti driski, zmanjšanjem odmerka in prekinitvijo zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Zvečanje vrednosti jetrnih encimov

O zvečanju vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4) so poročali pri 13,6 % bolnikov, zdravljenih z nintedanibom. Zvečanja vrednosti jetrnih encimov so bila reverzibilna in niso povzročila klinično zaznavnega obolenja jeter.

Za nadaljnje informacije o posebnih populacijah, priporočene ukrepe in prilagajanje odmerjanja v primeru driske in zvečane vrednosti jetrnih encimov glejte poglavji 4.4 in 4.2.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Specifičnega antidota ali zdravljenja za preveliko odmerjanje zdravila Ofev ni. Dva bolnika v programu onkologije sta dobivala prevelik odmerek do največ 600 mg dvakrat na dan do osem dni. Neželeni učinki, ki so jih opazili, so bili skladni z znanim varnostnim profilom nintedaniba, tj. zvečanje vrednosti jetrnih encimov in prebavni simptomi. Oba bolnika sta po teh neželenih učinkih okrevala. V preskušanju INPULSIS je bil en bolnik nenamerno izpostavljen odmerku 600 mg na dan skupaj 21 dni. Neželeni učinek, ki ni bil ocenjen kot resen (nazofaringitis) se je pojavil in razrešil v obdobju nepravilnega odmerjanja, o drugih neželenih učinkih pa niso poročali. V primeru prevelikega odmerjanja je treba zdravljenje prekiniti in takoj uvesti ustrezne splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01XE31.

Mehanizem delovanja

Nintedanib je zaviralec tirozin-kinaze v obliki majhne molekule, vključno z receptorji ravnega faktorja iz trombocitov (PDGFR-platelet derived growth factor receptors) α in β , receptorjev ravnega faktorja fibroblastov (FGFR-fibroblast growth factor receptors) 1-3 in receptorjev žilnega endotelijskega ravnega faktorja (VEGFR-vascular endothelial growth factor receptors) 1-3. Nintedanib se kompetitivno veže na vezavno mesto adenozin trifosfata (ATP) teh receptorjev in zavira znotrajcelično signaliziranje. Poleg tega nintedanib zavira kinazo flt-3 (fms-podobno tirozin-protein kinazo), kinazo lck (za limfocite specifično tirozin-protein kinazo), kinazo lin (tirozin-protein kinazo lin) in kinazo src (proto-onkogeno tirozin-protein kinazo src).

Farmakodinamični učinki

Nintedanib zavira aktivacijo signalnih kaskad za FGFR in PDGFR, ki so bistvene za proliferacijo, migracijo in diferenciacijo pljučnih fibroblastov/miofibroblastov, celic, ki so odločilnega pomena v patologiji idiopatske pljučne fibroze. Možni vpliv zaviranja VEGFR z nintedanibom in antiangiogenska aktivnost nintedaniba na patologijo IPF trenutno niso povsem pojasnjeni. V predkliničnih modelih bolezni pljučne fibroze kaže nintedanib močno protifibrotsko in protivnetnoaktivnost. Nintedanib zavira proliferacijo, migracijo in transformacijo humanih pljučnih fibroblastov v miofibroblaste v pljučih bolnikov z IPF.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinično učinkovitost nintedaniba so preučili pri bolnikih z IPF v dveh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih študijah faze III z identično zasnovo (INPULSIS-1 (1199.32) in INPULSIS-2 (1199.34)). Bolniki s predvideno izhodiščno vrednostjo FVC < 50 % ali predvideno izhodiščno vrednostjo difuzijske zmogljivosti za ogljikov monoksid (DLCO korigirano z vrednostjo hemoglobina) < 30 %, so bili izključeni iz kliničnih preskušanj. Bolnike so v razmerju 3:2 randomizirali za 52-tedensko zdravljenje z zdravilom Ofev 150 mg ali placebom dvakrat na dan.

Primarni opazovani dogodek je bila letna stopnja upada forsirane vitalne kapacitete (FVC-*Forced Vital Capacity*). Ključni sekundarni opazovani dogodki so bili sprememba skupnega seštevka od izhodišča po vprašalniku o dihanju bolnišnice St. Georg (SGRQ-*Saint George's Respiratory Questionnaire*) v 52. tednu in čas do prvega akutnega poslabšanja IPF.

Letna stopnja upada FVC

Letna stopnja upada FVC (v ml) se je značilno zmanjšala pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Učinek zdravljenja je bil v obeh preskušanjih skladen. Za posamične in združene rezultate študij glejte preglednico 2.

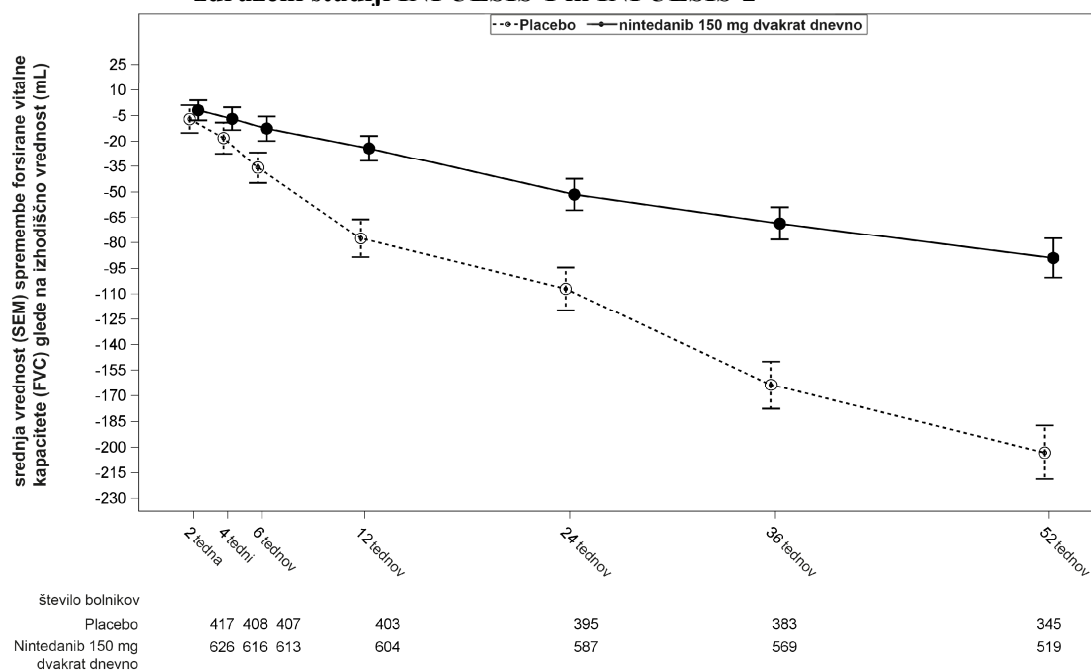
Preglednica 2: Letna stopnja upada FVC (ml) v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki -zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 Združeno	
	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	204	309	219	329	423	638
Ocena ¹ (SE) upada v 52 tednih	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Primerjava s placebom						
Razlika ¹		125,3		93,7		109,9
95 % IZ		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
vrednost p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Ocenjeno na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela. IZ: interval zaupanja						

Robustnost učinka nintedaniba pri zmanjšanju letne stopnje upada FVC je bila potrjena v vseh predhodno specificiranih analizah občutljivosti. Za bolnike z manjkajočimi podatki so v primarni analizi domnevali, da bo upad FVC po zadnji opaženi vrednosti podoben upadu pri drugih bolnikih v isti zdravljeni skupini. V analizi občutljivosti, kjer so domnevali, da bo upad FVC po zadnji opaženi vrednosti pri bolnikih z manjkajočimi podatki v 52. tednu enak kot pri vseh bolnikih, ki so prejeli placebo, je bila prilagojena razlika v letni stopnji upada med nintedanibom in placebom 113,9 ml/leto (95 % IZ 69,2; 158,5) v študiji INPULSIS-1 in 83,3 ml/leto (95 % IZ 37,6; 129,0) v študiji INPULSIS-2.

Poleg tega so podobne učinke opazili pri drugih opazovanih dogodkih delovanja pljuč, npr. v spremembi FVC od izhodišča v 52. tednu in v analizah odzivnih FVC, ki so dodatno utemeljile učinke nintedaniba na upočasnitev napredovanja bolezni. Za razvoj spremembe od izhodišča glede na čas v obeh skupinah zdravljenja na podlagi združene analize študij INPULSIS-1 in INPULSIS-2 glejte sliko 1.

Slika 1: Povprečna (SEM) opažena sprememba FVC od izhodišča (ml) glede na čas, združeni študiji INPULSIS-1 in INPULSIS-2



bid = dvakrat na dan

Analiza odzivnih FVC

V obeh preskušanjih INPULSIS je bil delež odzivnih FVC, opredeljen kot bolniki z absolutnim upadom napovedanega % FVC do 5 % (meja, ki nakazuje na večje tveganje za smrtnost pri IPF), značilno višji v skupini z nintedanibom v primerjavi s placebo. Podobne rezultate so opazili v analizah z bolj konservativnim pragom 10 %. Za posamične in združene rezultate študij glejte preglednico 3.

Preglednica 3: Delež odzivnih FVC pri 52. tednih v preskušanih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki - zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	204	309	219	329	423	638
5-% prag						
Število (%) odzivnih ¹ FVC	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Primerjava s placebom						
Razmerje obetov		1,85		1,79		1,84
95 % IZ		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
vrednost p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10-% prag						
Število (%) odzivnih ¹ FVC	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Primerjava s placebom						
Razmerje obetov		1,91		1,29		1,58
95 % IZ		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
vrednost p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Odzivni bolniki so tisti brez absolutnega upada nad 5 % ali več kot 10 % napovedane FVC %, odvisno od praga, z ocenitvijo FVC pri 52 tednih.

²Na podlagi logistične regresije.

Čas do napredovanja bolezni (≥ 10 -odstotni absolutni upad napovedanega % FVC ali smrt)

V obeh preskušanih INPULSIS se je tveganje za napredovanje bolezni statistično pomembno zmanjšalo pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom, v primerjavi s placebom. V združeni analizi je bilo razmerje tveganja (HR-hazard ratio) 0,60, kar kaže na 40-odstotno zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom, v primerjavi s placebom.

Preglednica 4: Pogostnost bolnikov z ≥ 10 % absolutnim poslabšanjem FVC ali smrtjo v 52. tednih in analiza časa do poslabšanja v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki - zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan
Število ogroženih bolnikov	204	309	219	329	423	638
Bolniki z dogodki, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Primerjava s placebom ¹						
vrednost p ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Razmerje tveganja ³		0,53		0,67		0,60
95 % IZ		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)
¹ Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni). ² Na podlagi testa log-rank. ³ Na podlagi Coxovega regresijskega modela.						

Sprememba od izhodišča v skupnem seštevku SGRQ v 52. tednu

Skupni seštevke SGRQ merjenja z zdravjem povezane kakovosti življenja (*HRQoL-health related quality of life*), je bil analiziran v 52. tednu. V študiji INPULSIS-2 so imeli bolniki, ki so dobivali placebo, večje povečanje skupnega seštevka SGRQ od izhodišča v primerjavi z bolniki, ki so prejeli nintedanib 150 mg dvakrat na dan. Poslabšanje HRQoL je bilo manjše v skupini z nintedanibom; razlika med skupinama zdravljenja je bila statistično značilna (-2,69; 95 % IZ: -4,95; -0,43; p=0,0197).

V preskušanju INPULSIS-1 je bilo povečanje skupnega seštevka SGRQ od izhodišča v 52. tednu primerljivo med skupinama z nintedanibom in placebom (razlika med skupinama zdravljenja: -0,05; 95 % IZ: -2,50; 2,40; p=0,9657). V združeni analizi preskušanj INPULSIS je bila ocenjena povprečna sprememba skupnega seštevka SGRQ od izhodišča do 52. tedna manjša v skupini z nintedanibom (3,53), kot v skupini s placebom (4,96), z razliko med skupinama zdravljenja -1,43 (95 % IZ: -3,09; 0,23; p=0,0923). Na splošno je bil učinek nintedaniba na z zdravjem povezano kakovost življenja, izmerjene kot skupni seštevke SGRQ, skromen, kar kaže na manjše poslabšanje kot pri placebu.

Čas do prvega akutnega poslabšanja IPF

V preskušanju INPULSIS-2 je bilo tveganje za prvo akutno poslabšanje IPF v 52 tednih značilno manjše pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib v primerjavi s placebom, v preskušanju INPULSIS-1 ni bilo razlike med skupinama zdravljenja. V združeni analizi preskušanj INPULSIS je bilo tveganje opaženega prvega akutnega poslabšanja številčno manjše pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib, v primerjavi s placebom. Za posamične in združene rezultate študij glejte preglednico 5.

Preglednica 5: Pogostnost bolnikov z akutnimi poslabšanji IPF v 52. tednih in analiza časa do prvega poslabšanja na podlagi dogodkov, o katerih so poročali raziskovalci v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki - zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan
Število ogroženih bolnikov	204	309	219	329	423	638
Bolniki z dogodki, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Primerjava s placebom ¹						
vrednost p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Razmerje tveganja ³		1,15		0,38		0,64
95 % IZ		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)
¹ Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni). ² Na podlagi testa log-rank. ³ Na podlagi Coxovega regresijskega modela.						

Vse neželene dogodke akutnega poslabšanja IPF, o katerih so poročali raziskovalci, je ocenila zakrita komisija za vrednotenje. Vnaprej specificirano analizo občutljivosti časa do prve "potrditve" akutnega poslabšanja IPF ali "suma" nanj so izvedli z združenimi podatki. Pogostnost bolnikov z vsaj 1 ovrednotenim poslabšanjem, ki se je pojavilo v 52 tednih, je bila manjša v skupini z nintedanibom (1,9 % bolnikov) kot v skupini s placebom (5,7 % bolnikov). Čas do analize dogodka ovrednotenega poslabšanja z uporabo združenih podatkov je pokazal razmerje tveganja (HR-hazard ratio) 0,32 (95 % IZ 0,16; 0,65; p=0,0010). To kaže, da je bilo tveganje za prvo ocenjeno akutno poslabšanje IPF v vsaki časovni točki statistično značilno manjše v skupini z nintedanibom, kot v skupini s placebom.

Analiza preživetja

Vnaprej specificirani združeni analizi podatkov preživetja v preskušanjih INPULSIS je bila celokupna smrtnost v 52 tednih manjša v skupini z nintedanibom (5,5 % bolnikov) kot v skupini s placebom (7,8 % bolnikov). Analiza časa do smrti je pokazala, da je HR 0,70 (95 % IZ 0,43; 1,12; p=0,1399). Rezultati vseh opazovanih dogodkov preživetja (kot so smrtnost med zdravljenjem in smrtnost zaradi dihal) je pokazala dosledno številčno razliko v korist nintedaniba.

Preglednica 6: Smrtnost zaradi vseh razlogov v 52. tednih v preskušanih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki - zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan
Število ogroženih bolnikov	204	309	219	329	423	638
Bolniki z dogodki, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Primerjava s placebom						
vrednost p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Razmerje tveganja ³		0,63		0,74		0,70
95 % IZ		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)
¹ Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni). ² Na podlagi testa log-rank. ³ Na podlagi Coxovega regresijskega modela.						

Podporni dokazi na podlagi rezultatov iz preskušanja faze II (1199.30) z zdravilom Ofev 150 mg dvakrat na dan

Dodatne dokaze o učinkovitosti so pridobili z randomiziranim, dvojno slepim, s placebom nadzorovanim preskušanjem za ugotavljanje odmerka faze II, ki je vključevalo skupino, ki je prejela nintedanib po 150 mg dvakrat na dan.

Primarni opazovani dogodek, stopnja upada FVC v 52 tednih, je bil nižji v skupini z nintedanibom (-0,060 l/leto, N=84), kot v skupini s placebom (-0,190 l/leto, N=83). Ocenjena razlika med skupinama zdravljenja je bila 0,131 l/leto (95 % IZ 0,027; 0,235). Razlika med skupinama zdravljenja je dosegla nominalno statistično značilnost (p=0,0136).

Ocenjena povprečna sprememba skupnega seštevka SGRQ od izhodišča pri 52 tednih je bila 5,46 za placebo, kar kaže na slabšanje z zdravjem povezane kakovosti življenja, in -0,66 za nintedanib, kar kaže na stabilno z zdravjem povezano kakovost življenja. Ocenjena povprečna razlika za nintedanib v primerjavi s placebom je bila -6,12 (95 % IZ: -10,57; -1,67; p=0,0071).

Število bolnikov z akutnim poslabšanjem IPF v obdobju 52 tednov je bilo manjše v skupini z nintedanibom (2,3 %, N=86) v primerjavi s placebom (13,8 %, N=87). Ocenjeno razmerje tveganja za nintedanib v primerjavi s placebom je bilo 0,16 (95 % IZ 0,04; 0,71; p=0,0054).

Dodatni podatki iz preskušanja INJOURNEY faze IV z zdravilom Ofev 150 mg dvakrat na dan in dodajanjem pirfenidona:

Sočasno zdravljenje z nintedanibom in pirfenidonom so preučevali v eksploracijskem, odprtem, randomiziranem preskušanju, kjer so pri 105 randomiziranih bolnikih primerjali sočasno jemanje nintedaniba 150 mg dvakrat na dan in pirfenidona (titriranega do 801 mg trikrat na dan) ter jemanje samo nintedaniba 150 mg dvakrat na dan 12 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek bolnikov z neželenimi učinki prebavil od izhodišča do 12. tedna. Neželeni učinki prebavil so bili pogosti in v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom vsake učinkovine. Driska, navzea in bruhanje so bili najpogostejši neželeni učinki prebavil. O driski so poročali pri 20 (37,7 %) bolnikih, ki so poleg nintedaniba jemali tudi pirfenidon, oz. pri 16 (31,4 %) bolnikih, ki so jemali samo nintedanib, o navzei so poročali pri 22 (41,5 %) oz. 6 (11,8 %) bolnikih in o bruhanju pri 15 (28,3 %) oz. 6 (11,8 %) bolnikih.

Povprečne (SE) absolutne spremembe FVC od izhodišča so bile v 12. tednu –13,3 (17,4) ml pri bolnikih, ki so jemali nintedanib in pirfenidon (n = 48), v primerjavi z –40,9 (31,4) ml pri bolnikih, ki so jemali samo nintedanib (n = 44).

Interval QT

V študiji, namenjeni bolnikom z rakom ledvičnih celic, so zabeležene izmerjene vrednosti QT/QTc pokazale, da enkratni peroralni odmerek nintedaniba po 200 mg in večkratni peroralni odmerki nintedaniba po 200 mg, ki so jih dajali 15 dni dvakrat na dan, ne podaljšajo intervala QTcF.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ofev za vse podskupine pediatrične populacije z IPF (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Nintedanib je dosegel največje koncentracije v plazmi približno 2 do 4 ure po zaužitju mehke želatinske kapsule na tešče (razpon 0,5 do 8 ur). Absolutna biološka uporabnost odmerka 100 mg je bila 4,69 % (90-odstotni IZ: 3,615 do 6,078) pri zdravih prostovoljcih. Učinki prenašalca in precejšnja presnova med prvim prehodom zmanjšata absorpcijo in biološko uporabnost. Na sorazmernost z odmerkom je pokazalo povečanje izpostavljenosti nintedanibu (razpon odmerka 50 do 450 mg enkrat na dan in 150 do 300 mg dvakrat na dan). Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene po največ enem tednu odmerjanja.

Po vnosu hrane se je izpostavljenost nintedanibu povečala za približno 20 % v primerjavi z uporabo na tešče (IZ: 95,3 do 152,5 %), absorpcija pa je bila upočasnjena (mediana t_{max} na tešče: 2,00 uri; s hrano: 3,98 ure).

Porazdelitev

Nintedanib se porazdeli v najmanj dveh fazah. Po intravenskem infundiranju so opazili velik porazdelitveni volumen (V_{ss} : 1.050 l; 45,0 % gCV).

Vezava nintedaniba na beljakovine v plazmi je bila *in vitro* velika, z vezanim deležem kar 97,8 %. Smatra se, da je albumin v serumu najpomembnejša vezavna beljakovina. Nintedanib se prednostno porazdeljuje v plazmi z razmerjem med krvjo in plazmo 0,869.

Biotransformacija

Prevladujoča presnovna reakcija nintedaniba je hidrolizna cepitev s pomočjo esteraz, pri kateri nastane prosta kislina BIBF 1202, ki jo nato glukuronizirajo encimi uridin 5'-difosfo-glukuronoziltransferaze (UGT), in sicer UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, in UGT 1A10 v glukuronid BIBF 1202.

Le manjši del biotransformacije nintedaniba je potekal po poteh CYP, pri čemer je prevladujoči vpleteni encim CYP 3A4. Glavnega od CYP odvisnega presnovka v študiji ADME pri ljudeh ni bilo mogoče zaznati v njihovi plazmi. Delež od CYP odvisne presnove *in vitro* je približno 5 % v primerjavi s približno 25 % cepitve estra. V predkliničnih študijah nintedanib, BIBF 1202 in njen glukuronid BIBF 1202 niso zavirali ali inducirali encimov CYP. Medsebojno delovanje med nintedanibom in substrati CYP, zaviralci CYP ali induktorji CYP zato ni pričakovano.

Izločanje

Skupni plazemski očistek po intravenskem infundiranju je bil velik (očistek: 1.390 ml/min; 28,8 % gCV). V 48 urah se je s sečem izločilo približno 0,05 % odmerka nespremenjene zdravilne učinkovine (31,5 % gCV) po peroralnem zaužitju in približno 1,4 % odmerka (24,2 % gCV) po intravenskem vnosu; ledvični očistek je bil 20 ml/min (32,6 % gCV). Glavna pot izločanja z zdravilom povezane radioaktivnosti po zaužitju [14 C] nintedaniba je bila izločanje z blatom/žolčem (93,4 % odmerka, 2,61 % gCV). Prispevek ledvičnega izločanja k skupnemu očistku je bil majhen

(0,649 % odmerka, 26,3 % gCV). Skupno izločanje je veljalo za končano (nad 90 %) v 4 dneh po odmerjanju. Končni razpolovni čas nintedaniba je bil med 10 in 15 urami (gCV % približno 50 %).

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetiko nintedaniba je mogoče smatrati kot linearno glede na čas (to pomeni, da je podatke o enkratnem odmerku mogoče ekstrapolirati na podatke za večkratne odmerke). Kopičenje po večkratnem dajanju je bilo 1,04-kratno za C_{\max} in 1,38-kratno za AUC_{τ} . Najmanjše koncentracije nintedaniba so ostale stabilne več kot eno leto.

Prenos

Nintedanib je substrat P-gp. Za možne interakcije nintedaniba s tem prenašalcem glejte poglavje 4.5. Pokazalo se je, da nintedanib *in vitro* ni substrat ali zaviralec OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ali MRP-2; niti ni substrat BCRP. *In vitro* so opazili le šibek zaviralni potencial na OCT-1, BCRP in P-gp, za katerega velja, da je klinično le malo pomemben. Enako velja za nintedanib kot substrat OCT-1.

Analiza populacijske farmakokinetike pri posebnih populacijah

Farmakokinetične lastnosti nintedaniba so bile pri zdravih prostovoljcih podobne kot pri bolnikih z IPF in bolnikih z rakom. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z IPF in nedrobnoceličnim pljučnim rakom (N=1.191), ter opisnimi raziskavami na izpostavljenost nintedanibu niso vplivali spol (prilagojen za telesno maso), blaga ali zmerna ledvična okvara (ocenjeno z očistkom kreatinina), pitje alkohola in genotip P-gp. Populacijske farmakokinetične analize nakazujejo zmerne učinke na izpostavljenost nintedanibu, ki so odvisni od starosti, telesne mase in rase (glejte spodaj). Na podlagi velike variabilnosti izpostavljenosti med posamezniki opaženi zmerni učinki ne veljajo za klinično pomembne (glejte poglavje 4.4).

Starost

Izpostavljenost nintedanibu se je večala linearno s starostjo. Vrednost $AUC_{\tau,ss}$ se je zmanjšala za 16 % pri 45-letnem bolniku in povečala za 13 % pri 76-letnem bolniku v primerjavi z bolnikom s srednjo starostjo 62 let. Obravnavani razpon starosti v analizi je bil 29 do 85 let; približno 5 % populacije je bilo starejše od 75 let. Na podlagi modela PopPK so pri bolnikih, starih 75 let ali več, opazili povečano izpostavljenost nintedanibu za približno 20–25 % v primerjavi z bolniki, mlajšimi od 65 let.

Študij pri pediatrični populaciji niso izvedli.

Telesna masa

Opazili so inverzno korelacijo med telesno maso in izpostavljenostjo nintedanibu. Vrednost $AUC_{\tau,ss}$ se je povečala za 25 % pri 50-kilogramskem bolniku (5. percentil) in zmanjšala za 19 % pri 100-kilogramskem (95. percentil) glede na tiste s srednjo telesno maso 71,5 kg.

Rasa

Populacijska srednja izpostavljenost nintedanibu je bila 33–50 % večja pri Kitajcih, Tajvancih in Indijcih ter 16 % večja pri Japoncih, pri Korejcih pa 16–22 % manjša v primerjavi z belci (popravljena glede na telesno maso). Podatki za črnce so bili zelo omejeni, vendar v enakem razponu kot za belce.

Jetrna okvara

V namenski študiji z enojnim odmerkom faze I in v primerjavi z zdravimi osebami je bila izpostavljenost nintedanibu na podlagi C_{\max} in AUC 2,2-krat večja pri prostovoljcih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A; 90 % IZ 1,3 – 3,7 za C_{\max} oz. 1,2 – 3,8 za AUC). Pri prostovoljcih z zmerno jetrno okvaro (Child Pugh B) je bila izpostavljenost v primerjavi z zdravimi osebami 7,6-krat večja na podlagi C_{\max} (90 % IZ 4,4 – 13,2) oz. 8,7-krat večja (90-% IZ 5,7 – 13,1) na podlagi AUC . Oseb s hudo jetrno okvaro (Child Pugh C) niso preučevali.

Sočasno zdravljenje s pirfenidonom

V namenski farmakokinetični študiji so sočasno dajanje nintedaniba in pirfenidona preučevali pri bolnikih z IPF. Prva skupina je prejela enkratni odmerek 150 mg nintedaniba pred in po titraciji

navzgor do 801 mg pirfenidona trikrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja (N = 20 zdravljenih bolnikov). Druga skupina je prejela 801 mg pirfenidona v stanju dinamičnega ravnovesja trikrat na dan; pri njej je bilo opravljeno farmakokinetično profiliranje pred sočasnim jemanjem 150 mg nintedaniba dvakrat na dan in vsaj 7 dni po tem (N = 17 zdravljenih bolnikov). V prvi skupini je bilo razmerje prilagojenega geometričnega povprečja nintedaniba (90-% interval zaupanja (IZ)) za C_{\max} 93 % (57 % – 151 %) in za AUC_{0-tz} 96 % (70 % – 131 %) (n = 12 za primerjavo med posamezniki). V drugi skupini je bilo razmerje prilagojenega geometričnega povprečja pirfenidona (90-% IZ) za $C_{\max,ss}$ 97 % (86 % – 110 %) in za $AUC_{\tau,ss}$ 95 % (86 % – 106 %) (n = 12 za primerjavo med posamezniki). Ti rezultati niso dokazali pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med nintedanibom in pirfenidonom, kadar se uporabljata v kombinaciji (glejte poglavje 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksikologija

Študije toksičnosti po enkratnem odmerku pri podganah in miših kažejo na majhen akutni toksični potencial nintedaniba. V študijah toksičnosti po ponavljajočih se odmerkih pri podganah so bili neželeni učinki (npr. odebelitev epifiznih ploščic, lezije sekalcev) večinoma povezani z mehanizmom delovanja (tj. z zaviranjem VEGFR-2) nintedaniba. Te spremembe so poznane pri drugih zaviralcih VEGFR-2 in jih smatrajo kot učinek skupine zdravil.

V študijah toksičnosti pri neglodalcih so zasledili drisko in bruhanje, ki sta ju spremljala zmanjšan vnos hrane in izguba telesne mase.

Pri podganah, psih in opicah *Cynomolgus* ni dokazov o zvečanju jetrnih encimov. Blaga zvečanja jetrnih encimov, ki niso posledica resnih neželenih učinkov, kot je driska, so opazili le pri opicah *Rhesus*.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganah so smrtnost zarodka in ploda ter teratogene učinke opazili pri izpostavljenosti, manjši od izpostavljenosti ljudi pri največjem za ljudi priporočenem odmerku 150 mg dvakrat na dan. Pri ravnih izpostavljenosti, manjših od terapevtskih, so opazili tudi učinke na razvoj aksialnega okostja in razvoj velikih arterij.

Pri kuncih so smrtnost zarodka in ploda ter teratogene učinke opazili pri izpostavljenosti, ki je bila približno 3-krat večja od največjega za ljudi priporočenega odmerka, vendar so vprašljive učinke na razvoj aksialnega okostja in srca zarodka in ploda opazili že pri izpostavljenostih, manjših od največjega za ljudi priporočenega odmerka, 150 mg dvakrat na dan.

V študiji razvoja pri podganah pred kotitvijo in po njej so opazili učinke na razvoj pred kotitvijo in po njej pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od največjega priporočenega odmerka za ljudi.

Študija vpliva na sposobnost razmnoževanja pri samcih in zgodnjega razvoja zarodka do implantacije pri podganah ni razkrila učinkov na reproduktivni sistem niti na sposobnost razmnoževanja pri samcih.

Pri podganah so se majhne količine radioaktivno označenega nintedaniba in/ali njegovih presnovkov izločale v mleko ($\leq 0,5$ % uporabljenega odmerka).

Iz 2-letnih študij kancerogenosti pri miših in podganah ni dokazov o kancerogenem potencialu nintedaniba.

Študije genotoksičnosti ne kažejo na mutageni potencial nintedaniba.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

trigliceridi, srednjeveržni
trda maščoba
lecitin (sojin) (E322)

Ovojnica kapsule

želatina
glicerol (85 %)
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Tiskarsko črnilo

glazura iz šelaka
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Ofev 100 mg mehke kapsule/Ofev 150 mg mehke kapsule je na voljo v naslednjih velikostih pakiranja:

- 30 x 1 mehka kapsula v perforiranem enoodmernem pretisnem omotu aluminij/aluminij
- 60 x 1 mehka kapsula v perforiranem enoodmernem pretisnem omotu aluminij/aluminij

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. januar 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom. (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**Škatla****1. IME ZDRAVILA**

Ofev 100 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 100 mg nintedaniba (v obliki esilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje sojin lecitin. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 x 1 mehka kapsula
60 x 1 mehka kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ofev 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka} [koda zdravila]
SN: {številka} [serijska številka]
NN: {številka} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

Škatla

1. IME ZDRAVILA

Ofev 150 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 150 mg nintedaniba (v obliki esilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Zdravilo vsebuje sojin lecitin. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

30 x 1 mehka kapsula
60 x 1 mehka kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ofev 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC: {številka} [koda zdravila]
SN: {številka} [serijska številka]
NN: {številka} [nacionalna številka povračila stroškov za zdravilo ali druga nacionalna številka za identifikacijo zdravila]

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Ofev 100 mg kapsule
nintedanib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pred uporabo ne odpirajte.

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

Pretisni omot

1. IME ZDRAVILA

Ofev 150 mg kapsule
nintedanib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pred uporabo ne odpirajte.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ofev 100 mg mehke kapsule nintedanib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ofev in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ofev
3. Kako jemati zdravilo Ofev
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ofev
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ofev in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ofev vsebuje zdravilno učinkovino nintedanib in se uporablja za zdravljenje idiopatske pljučne fibroze (IPF).

IPF je stanje, pri katerem se tkivo v pljučih zadebeli, postane togo in sčasoma zabrazgotinjeno. Brazgotine posledično zmanjšajo sposobnost prenosa kisika iz pljuč v krvni obtok, zato postane globoko dihanje težavno. Zdravilo Ofev pomaga zmanjšati zabrazgotinjenost in togost pljuč.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ofev

Ne jemljite zdravila Ofev:

- če ste alergični na nintedanib, arašide ali sojo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ofev se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri,
- če imate ali ste kdaj imeli težave z ledvicami,
- če imate ali ste kdaj imeli težave s krvavitvijo,
- če jemljete zdravila za redčenje krvi (kot so varfarin, fenprokumon ali heparin) za preprečevanje strjevanja krvi,
- če jemljete pifafenidon, saj to lahko poveča tveganje za pojav driske, siljenja na bruhanje, bruhanja in težav z jetri,

- če imate ali ste kdaj imeli težave s srcem (na primer srčni infarkt),
- če ste pred kratkim prestali operacijo. Nintedanib lahko vpliva na celjenje ran. Zato je treba zdravljenje z zdravilom Ofev običajno pred načrtovano operacijo za nekaj časa prekiniti. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste lahko zdravljenje s tem zdravilom nadaljevali.

Na podlagi teh podatkov lahko zdravnik opravi nekatere krvne preiskave, na primer preveri delovanje vaših jeter. Zdravnik se bo z vami pogovoril o izvidih teh preiskav in se odločil, ali lahko prejmete zdravilo Ofev.

Zdravnika takoj obvestite, če boste med jemanjem tega zdravila:

- dobili drisko. Zgodnje zdravljenje driske je pomembno (glejte poglavje 4);
- če bruha ali vas sili na bruhanje (navzea);
- če imate nepojasnjene simptome, kot je porumenelost kože ali beločnic (zlatenica), urin temne ali rjave barve (barve čaja), bolečina v zgornjem desnem predelu trebuha (abdomna), hitrejša krvavitev ali nastajanje podplutb kot običajno ali občutek utrujenosti. To so lahko simptomi resnih težav z jetri;
- če imate hude bolečine v predelu trebuha, zvišano telesno temperaturo, mrzlico, siljenje na bruhanje, bruhanje, otrdelost ali napihnjeno trebuh, ker so to lahko simptomi luknje v črevesni steni (predrtja prebavil). Prav tako zdravnika obvestite, če ste v preteklosti imeli peptične razjede ali divertikularno bolezen ali se sočasno zdravite s protivnetnimi zdravili (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) (uporabljajo se za lajšanje bolečin in oteklin) ali steroidi (uporabljajo se za zdravljenje vnetja in alergij), ker to lahko poveča tveganje;
- če se pojavijo bolečina, oteklina, rdečina, toplota okončine, saj so to lahko znaki krvnega strdka v kateri od ven (vrsta krvnih žil);
- če vas tišči ali boli v prsih, običajno na levi strani telesa, imate bolečine v vratu, čeljusti, rami ali roki, vam srce hitreje bije, imate kratko sapo, vam je slabo, bruha, saj so to lahko znaki srčnega infarkta;
- če imate kakršno koli večjo krvavitev.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, stari manj kot 18 let, ne smejo jemati zdravila Ofev.

Druga zdravila in zdravilo Ofev

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili rastlinskega izvora in zdravili, ki ste jih dobili brez recepta.

Zdravilo Ofev lahko medsebojno deluje z nekaterimi drugimi zdravili. Naslednja zdravila lahko na primer zvečajo ravni nintedaniba v krvi in s tem tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4):

- zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb (ketokonazol)
- zdravilo za zdravljenje bakterijskih okužb (eritromicin)
- zdravilo, ki vpliva na imunski sistem (ciklosporin)

Naslednja zdravila lahko znižajo ravni nintedaniba v krvi in s tem zmanjšajo učinkovitost zdravila Ofev:

- antibiotik za zdravljenje tuberkuloze (rifampicin),
- zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov (karbamazepin in fenitoin),
- zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije (šentjanževka).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Tega zdravila ne jemljite med nosečnostjo, ker lahko škoduje še nerojenemu otroku in povzroči prirojene okvare.

Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo v obdobju jemanja zdravila Ofev in še vsaj 3 mesece po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kombinacijo kontracepcijskih metod, vključno s pregradnimi metodami kot drugo obliko kontracepcije. O kontracepcijskih metodah, ki so za vas najustreznejše, se morate pogovoriti z zdravnikom.

Takoj povejte zdravniku ali farmacevtu, če boste med zdravljenjem z zdravilom Ofev zanosili.

Med zdravljenjem z zdravilom Ofev ne smete dojeti, ker obstaja tveganje, da bi zdravilo škodilo dojenemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ofev ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če vam postane slabo.

Zdravilo Ofev vsebuje sojin lecitin.

Če ste alergični na sojo ali arašide, ne jemljite tega zdravila (glejte poglavje 2).

3. Kako jemati zdravilo Ofev

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena kapsula po 100 mg dvakrat na dan (skupaj 200 mg na dan). Kapsule jemljite s približno 12-urnim časovnim presledkom vsak dan ob približno istem času, na primer eno kapsulo zjutraj in eno zvečer. Tako boste zagotovili enakomerno količino nintedaniba v krvnem obtoku. Kapsule pogoltnite cele z vodo in jih ne žvečite niti drobite. Priporočamo vam, da kapsule jemljete s hrano, torej med obrokom, tik pred njim ali takoj po njem.

Ne vzemite večjega odmerka od priporočenega, to je dveh kapsul po 100 mg zdravila Ofev na dan.

Če ne prenašate priporočenega odmerka dveh kapsul po 100 mg zdravila Ofev na dan (glejte možne neželene učinke v poglavju 4), vam lahko zdravnik svetuje, da prenehate jemati to zdravilo. Sami pa ne zmanjšajte odmerka in ne opustite zdravljenja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ofev, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ofev

Ne vzemite dveh kapsul skupaj, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji 100 mg odmerek zdravila Ofev vzemite ob naslednjem načrtovanem času, ki ga priporoča zdravnik ali farmacevt.

Če ste prenehali jemati zdravilo Ofev

Zdravila Ofev ne prenehajte jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da zdravilo jemljete vsak dan tako dolgo, dokler vam ga je zdravnik predpisal.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Bodite posebno pozorni na pojav naslednjih neželenih učinkov med zdravljenjem z zdravilom Ofev:

Driska (*zelo pogosta, pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov*):

Driska lahko povzroči dehidracijo, tj. izgubo tekočine in pomembnih soli (elektrolitov, kot sta natrij in kalij) iz telesa. Pri prvih znakih driske pijte veliko tekočine in se takoj posvetujte z zdravnikom. Takoj, ko je mogoče, začnite jemati ustrezno zdravilo proti driski, npr. loperamid.

Med zdravljenjem s tem zdravilom so opazili naslednje druge neželene učinke:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- siljenje na bruhanje (navzea)
- bolečine v spodnjem delu telesa (trebuhu)
- nenormalne vrednosti jetrnih preiskav.

Pogosti neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje
- izguba apetita
- zmanjšanje telesne mase
- krvavitev
- izpuščaj

Občasni neželeni učinki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje trebušne slinavke
- resne težave z jetri
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- srbenje
- miokardni infarkt

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- ledvična odpoved

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ofev

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo Ofev shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pretisni omot, ki vsebuje kapsule, odprt ali če je kapsula zlomljena.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ofev

- Učinkovina je nintedanib. Ena kapsula vsebuje 100 mg nintedaniba (v obliki esilata).
- Druge sestavine zdravila so:
 - Vsebina kapsule: srednjeverižni trigliceridi, trda maščoba, sojin lecitin (E322)
 - Ovojnica kapsule: želatina, glicerol (85-odstotni), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172)
 - Tiskarsko črnilo: glazura iz šelaka, črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520)

Izgled zdravila Ofev in vsebina pakiranja

Zdravilo Ofev 100 mg mehke kapsule so neprozorne podolgovate mehke želatinske kapsule v barvi breskve, ki imajo na eni strani v črni barvi natisnjeno oznako podjetja Boehringer Ingelheim in številko "100".

Na voljo sta dve velikosti pakiranja zdravila Ofev 100 mg kapsule:

- 30 x 1 mehka kapsula v perforiranih enoodmernih pretisnih omotih aluminij/aluminij
- 60 x 1 mehka kapsula v perforiranih enoodmernih pretisnih omotih aluminij/aluminij

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Lietuva
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
Magyarország
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

Navodilo za uporabo

Ofev 150 mg mehke kapsule nintedanib

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Ofev in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ofev
3. Kako jemati zdravilo Ofev
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Ofev
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Ofev in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ofev vsebuje zdravilno učinkovino nintedanib in se uporablja za zdravljenje idiopatske pljučne fibroze (IPF).

IPF je stanje, pri katerem se tkivo v pljučih zadebeli, postane togo in sčasoma zabrazgotinjeno. Brazgotine posledično zmanjšajo sposobnost prenosa kisika iz pljuč v krvni obtok, zato postane globoko dihanje težavno. Zdravilo Ofev pomaga zmanjšati zabrazgotinjenost in togost pljuč.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ofev

Ne jemljite zdravila Ofev:

- če ste alergični na nintedanib, arašide ali sojo ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Ofev se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom:

- če imate ali ste kdaj imeli težave z jetri,
- če imate ali ste kdaj imeli težave z ledvicami,
- če imate ali ste kdaj imeli težave s krvavitvijo,
- če jemljete zdravila za redčenje krvi (kot so varfarin, fenprokumon ali heparin) za preprečevanje strjevanja krvi,
- če jemljete pifafenidon, saj to lahko poveča tveganje za pojav driske, siljenja na bruhanje, bruhanja in težav z jetri,

- če imate ali ste kdaj imeli težave s srcem (na primer srčni napad),
- če ste pred kratkim prestali operacijo. Nintedanib lahko vpliva na celjenje ran. Zato je treba zdravljenje z zdravilom Ofev običajno pred načrtovano operacijo za nekaj časa prekiniti. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste lahko zdravljenje s tem zdravilom nadaljevali.

Na podlagi teh podatkov lahko zdravnik opravi nekatere krvne preiskave, na primer preveri delovanje vaših jeter. Zdravnik se bo z vami pogovoril o izvidih teh preiskav in se odločil, ali lahko prejmete zdravilo Ofev.

Zdravnika takoj obvestite, če boste med jemanjem tega zdravila:

- dobili drisko. Zgodnje zdravljenje driske je pomembno (glejte poglavje 4);
- če bruha ali vas sili na bruhanje (navzea);
- če imate nepojasnjene simptome, kot je porumenelost kože ali beločnic (zlatenica), urin temne ali rjave barve (barve čaja), bolečina v zgornjem desnem predelu trebuha (abdomna), hitrejša krvavitev ali nastajanje podplutb kot običajno ali občutek utrujenosti. To so lahko simptomi resnih težav z jetri;
- če imate hude bolečine v predelu trebuha, zvišano telesno temperaturo, mrzlico, siljenje na bruhanje, bruhanje, otrdelost ali napihnjenost trebuha, ker so to lahko simptomi luknje v črevesni steni (predrtja prebavil). Prav tako zdravnika obvestite, če ste v preteklosti imeli peptične razjede ali divertikularno bolezen ali se sočasno zdravite s protivnetnimi zdravili (NSAID - *non-steroidal anti-inflammatory drugs*) (uporabljajo se za lajšanje bolečin in oteklin) ali steroidi (uporabljajo se za zdravljenje vnetja in alergij), ker to lahko poveča tveganje;
- če se pojavijo bolečina, oteklina, rdečina, toplota okončine, saj so to lahko znaki krvnega strdka v kateri od ven (vrsta krvnih žil);
- če vas tišči ali boli v prsih, običajno na levi strani telesa, imate bolečine v vratu, čeljusti, rami ali roki, vam srce hitreje bije, imate kratko sapo, vam je slabo, bruha, saj so to lahko znaki srčnega infarkta;
- če imate kakršno koli večjo krvavitev.

Otroci in mladostniki

Otroci in mladostniki, stari manj kot 18 let, ne smejo jemati zdravila Ofev.

Druga zdravila in zdravilo Ofev

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, vključno z zdravili rastlinskega izvora, ki ste jih dobili brez recepta.

Zdravilo Ofev lahko medsebojno deluje z nekaterimi drugimi zdravili. Naslednja zdravila lahko na primer zvečajo ravni nintedaniba v krvi in s tem tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4):

- zdravilo za zdravljenje glivičnih okužb (ketokonazol)
- zdravilo za zdravljenje bakterijskih okužb (eritromicin)
- zdravilo, ki vpliva na imunski sistem (ciklosporin)

Naslednja zdravila lahko znižajo ravni nintedaniba v krvi in s tem zmanjšajo učinkovitost zdravila Ofev:

- antibiotik za zdravljenje tuberkuloze (rifampicin),
- zdravila za zdravljenje epileptičnih napadov (karbamazepin in fenitoin),
- zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije (šentjanževka).

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

Tega zdravila ne jemljite med nosečnostjo, ker lahko škoduje še nerojenemu otroku in povzroči prirojene okvare.

Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo v obdobju jemanja zdravila Ofev in še vsaj 3 mesece po koncu zdravljenja uporabljati učinkovito kombinacijo kontracepcijskih metod, vključno s pregradnimi

metodami kot drugo obliko kontracepcije. O kontracepcijskih metodah, ki so za vas najustreznejše, se morate pogovoriti z zdravnikom.

Takoj povejte zdravniku ali farmacevtu, če boste med zdravljenjem z zdravilom Ofev zanosili.

Med zdravljenjem z zdravilom Ofev ne smete dojeti, ker obstaja tveganje, da bi zdravilo škodilo dojenemu otroku.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Ofev ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Ne vozite in ne upravljajte strojev, če vam postane slabo.

Zdravilo Ofev vsebuje sojin lecitin.

Če ste alergični na sojo ali arašide, ne jemljite tega zdravila (glejte poglavje 2).

3. Kako jemati zdravilo Ofev

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek je ena kapsula po 150 mg dvakrat na dan (skupaj 300 mg na dan). Kapsule jemljite dvakrat na dan s približno 12-urnim časovnim presledkom ob približno istem času dneva, na primer eno kapsulo zjutraj in eno zvečer. Tako boste zagotovili enakomerno količino nintedaniba v krvnem obtoku. Kapsule pogoltnite cele z vodo in jih ne žvečite niti drobite. Priporočamo vam, da kapsule jemljete s hrano, torej med obrokom, tik pred njim ali takoj po njem.

Ne vzemite večjega odmerka od priporočenega, to je dveh kapsul po 150 mg zdravila Ofev na dan.

Če ne prenašate priporočenega odmerka dveh kapsul po 150 mg zdravila Ofev na dan (glejte možne neželene učinke v poglavju 4), lahko zdravnik zmanjša vaš dnevni odmerek zdravila Ofev. Sami pa ne zmanjšajte odmerka in ne opustite zdravljenja, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Zdravnik lahko vaš priporočeni odmerek zmanjša na dvakrat po 100 mg na dan (skupaj 200 mg na dan). V tem primeru vam bo zdravnik predpisal 100 mg mehke kapsule zdravila Ofev. Ne vzemite večjega odmerka od priporočenega, to je dveh 100 mg kapsul zdravila Ofev na dan, če je bil vaš dnevni odmerek zmanjšan na 200 mg na dan.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ofev, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ofev

Ne vzemite dveh kapsul skupaj, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek. Naslednji 150 mg odmerek zdravila Ofev vzemite ob naslednjem načrtovanem času, ki ga priporoča zdravnik ali farmacevt.

Če ste prenehali jemati zdravilo Ofev

Zdravila Ofev ne prenehajte jemati, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Pomembno je, da zdravilo jemljete vsak dan tako dolgo, dokler vam ga je zdravnik predpisal.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Bodite posebno pozorni na pojav naslednjih neželenih učinkov med zdravljenjem z zdravilom Ofev:

Driska (*zelo pogosta, pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov*):

Driska lahko povzroči dehidracijo, tj. izgubo tekočine in pomembnih soli (elektrolitov, kot sta natrij in kalij) iz telesa. Pri prvih znakih driske spijte veliko tekočine in se takoj posvetujte z zdravnikom. Takoj, ko je mogoče, začnite jemati ustrezno zdravilo proti driski, npr. loperamid.

Med zdravljenjem s tem zdravilom so opazili naslednje druge neželene učinke:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- siljenje na bruhanje (navzea)
- bolečine v spodnjem delu telesa (trebuhu)
- nenormalne vrednosti jetrnih preiskav

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- bruhanje
- izguba apetita
- zmanjšanje telesne mase
- krvavitev
- izpuščaj

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- vnetje trebušne slinavke
- resne težave z jetri
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- srbenje
- miokardni infarkt

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- ledvična odpoved

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Ofev

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in pretisnem omotu. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Zdravilo Ofev shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da je pretisni omot, ki vsebuje kapsule odprt, ali če je kapsula zlomljena.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ofev

- Učinkovina je nintedanib. Ena kapsula vsebuje 150 mg nintedaniba (v obliki esilata).
- Druge sestavine zdravila so:
 - Vsebina kapsule: srednjeverižni trigliceridi, trda maščoba, sojin lecitin (E322)
 - Ovojnica kapsule: želatina, glicerol (85-odstotni), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172)
 - Tiskarsko črnilo: glazura iz šelaka, črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520)

Izgled zdravila Ofev in vsebina pakiranja

Zdravilo Ofev 150 mg mehke kapsule so rjave podolgovate mehke želatinske kapsule, ki imajo na eni strani v črni barvi natisnjeno oznako podjetja Boehringer Ingelheim in številko "150".

Na voljo sta dve velikosti pakiranj zdravila Ofev 150 mg kapsule:

- 30 x 1 mehka kapsula v perforiranih enoodmernih pretisnih omotih aluminij/aluminij
- 60 x 1 mehka kapsula v perforiranih enoodmernih pretisnih omotih aluminij/aluminij

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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
Lietuva
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
Magyarország
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.