

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

## 1. IME ZDRAVILA

Ofev 100 mg mehke kapsule

Ofev 150 mg mehke kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Ofev 100 mg mehke kapsule

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

#### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 100 mg mehka kapsula vsebuje 1,2 mg sojinega lecitina.

### Ofev 150 mg mehke kapsule

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

#### Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 150 mg mehka kapsula vsebuje 1,8 mg sojinega lecitina.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula (kapsula)

### Ofev 100 mg mehke kapsule

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".

### Ofev 150 mg mehke kapsule

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).

Zdravilo Ofev je indicirano tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z drugimi kroničnimi fibrozirajočimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi (ILD, *interstitial lung diseases*) s progresivnim fenotipom (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Ofev je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z intersticijsko pljučno boleznijo, povezano s sistemsko sklerozo (SSc-ILD).

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z obvladovanjem bolezni, za katere je zdravilo Ofev odobreno.

### 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.

### *Prilagajanja 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 prekinitvev, 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.

Če so driska, navzea in/ali bruhanje še vedno prisotni kljub ustrezni podporni oskrbi (vključno z antiemetičnim zdravljenjem), je morda treba odmerek zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Zdravljenje lahko nadaljujete z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan) ali s polnim odmerkom (150 mg dvakrat na dan). V primeru, da huda driska, navzea in/ali bruhanje kljub simptomatskemu zdravljenju vztrajajo, je treba zdravljenje z zdravilom Ofev ukiniti (glejte poglavje 4.4).

V primeru prekinitvev 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 aminotransferaz na 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 vnaprej 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*

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*

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 možnosti začasne 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 se 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. Kapsule se ne sme odpreti ali drobiti (glejte poglavje 6.6).

### **4.3 Kontraindikacije**

- Nosečnost (glejte poglavje 4.6)
- 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 kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 5.1) je bila driska najpogostejši neželeni učinek prebavil, o katerem so poročali (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov je bil neželen učinek blag do zmeren in se je pojavil v prvih 3 mesecih zdravljenja.

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 zmanjšati odmerek ali 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. V kliničnih preskušanjih so zaradi navzee ukinito zdravljenje z zdravilom Ofev pri do 2,1 % bolnikov, zaradi bruhanja pa so zdravljenje z zdravilom Ofev prekinili pri do 1,4 % 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 učinke 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, alkalne-fosfataze v krvi (ALKP) in gama-glutamiltransferaze (GGT), glejte poglavje 4.8) 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 veča 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.

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 klinična preskušanja. 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.

#### Arterijski tromboembolični dogodki

Bolniki z miokardnim infarktom ali možgansko kapjo v nedavni anamnezi so bili iz kliničnih preskušanj izključeni. V kliničnih preskušanjih so o arterijskih tromboemboličnih dogodkih poročali redko (INPULSIS: 2,5 % pri bolnikih v skupini z zdravilom Ofev in 0,7 % pri bolnikih v skupini s placebom; INBUILD 0,9 % pri bolnikih v skupini z zdravilom Ofev in 0,9 % pri bolnikih v skupini s placebom; SENSCIS: 0,7 % pri bolnikih v skupini z zdravilom Ofev in 0,7 % pri bolnikih v skupini s placebom). V preskušanju INPULSIS je doživel miokardni infarkt večji odstotek bolnikov v skupini z zdravilom Ofev (1,6%) v primerjavi s skupino s placebom (0,5%), medtem ko so bili neželeni učinki, ki kažejo na ishemično bolezen srca, enakomerno razporejeni med skupino z zdravilom Ofev in skupino s placebom. V preskušanju INBUILD so o miokardnem infarktu poročali z nizko pogostnostjo: pri 0,9 % bolnikov v skupini z zdravilom Ofev in pri 0,9 % bolnikov v skupini s placebom. V preskušanju SENSCIS so o miokardnem infarktu poročali z nizko pogostnostjo v skupini, ki je prejela placebo (0,7 %), v skupini, ki je prejela zdravilo Ofev, pa o njem niso poročali. 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.

#### Anevrizme in disekcije arterij

Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo zdravila Ofev je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme.

#### Venska tromboembolija

V kliničnih preskušanjih niso opazili povečanega tveganja za vensko tromboembolijo pri bolnikih, zdravljenih z nintedanibom. Zaradi mehanizma delovanja nintedaniba je lahko pri bolnikih tveganje za tromboembolične dogodke večje.

#### Predrtje prebavil in ishemični kolitis

V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost bolnikov s predrtjem do 0,3 % tako v preizkusni kot tudi v kontrolni skupini. Zaradi mehanizma delovanja nintedaniba je lahko pri bolnikih tveganje za predrtja

prebavil večje. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih predrtja prebavil in primerih ishemičnega kolitisa, 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 ali ishemični kolitis. Izjemoma je dovoljeno zdravilo Ofev ponovno uvesti, ko ishemični kolitis povsem izzveni in po skrbni oceni bolnikovega stanja in drugih dejavnikov tveganja.

#### Nefrotska proteinurija in trombotična mikroangiopatija

V obdobju trženja zdravila so poročali o zelo malo primerih nefrotske proteinurije z okvaro delovanja ledvic ali brez nje. Histološki izvidi v posameznih primerih so bili skladni z glomerulno mikroangiopatijo z ledvičnimi trombusi ali brez njih. Po ukinitvi zdravila Ofev so simptomi izzveneli, v nekaterih primerih pa so opazili rezidualno proteinurijo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi nefrotskega sindroma, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Zaviralci poti VEGF so povezani s trombotično mikroangiopatijo (TMA), vključno z zelo malo kliničnimi primeri pri uporabi nintedaniba. Če se pri bolniku, ki prejema nintedanib, pojavijo laboratorijske ali klinične spremembe, povezane s TMA, je treba zdravljenje z nintedanibom prekiniti in skrbno oceniti, ali je prisotna TMA.

#### Hipertenzija

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

#### Pljučna hipertenzija

Podatkov o uporabi zdravila Ofev pri bolnikih s pljučno hipertenzijo je malo. Bolniki z resno pljučno hipertenzijo (srčni indeks  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup> ali parenteralni epoprostenol/treprostnil ali resna odpoved desnega prekata) so bili izključeni iz preskušanj INBUILD in SENCIS.

Zdravila Ofev se ne sme uporabljati pri bolnikih s hudo pljučno hipertenzijo. Pri bolnikih z blago do zmerno pljučno hipertenzijo se priporoča pozorno spremljanje.

#### Zapleti s celjenjem rane

V kliničnih preskušanjih 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 pirfenidonom

V namenski farmakokinetični študiji so sočasno dajanje nintedaniba in pirfenidona preučevali pri bolnikih z IPF. Ti rezultati niso dokazali pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med nintedanibom in pirfenidonom, kadar se uporabljata v kombinaciji (glejte poglavje 5.2). Zaradi podobnosti varnostnega profila obeh zdravil lahko pričakujemo kombinirane neželene reakcije, 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. Zaradi neželenih učinkov bo zdravljenje z zdravilom Ofev 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

Sočasno dajanje nintedaniba s peroralnimi hormonskimi kontraceptivi ni v pomembni meri spremenilo farmakokinetike peroralnih hormonskih kontraceptivov (glejte poglavje 5.2).

Sočasno dajanje nintedaniba z bosentanom ni spremenilo farmakokinetike nintedaniba (glejte poglavje 5.2).

## **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 in naj ob uvedbi zdravljenja, med zdravljenjem z zdravilom Ofev ter še najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo visokoučinkovite metode kontracepcije. Nintedanib nima pomembnega vpliva na plazemsko izpostavljenost etinilestradiolu in levonorgestrelu (glejte poglavje 5.2). Učinkovitost peroralnih hormonskih kontraceptivov se lahko zmanjša zaradi bruhanja in/ali driske ali drugih stanj, ki lahko vplivajo na absorpcijo. Ženskam, ki jemljejo peroralne hormonske kontraceptive in pri katerih se pojavijo ta stanja, je treba svetovati, naj uporabljajo drugo visokoučinkovito metodo kontracepcije.

### 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 (glejte poglavje 4.3), pred zdravljenjem z zdravilom Ofev in med zdravljenjem, kot je ustrezno, pa je treba opraviti test nosečnosti.

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 zdravljenje ukiniti in bolnico seznaniti z možno nevarnostjo za plod.

#### 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

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila 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 poglavje 4.4.

#### Seznam neželenih učinkov

Preglednica 1 prikazuje povzetek neželenih učinkov zdravila po organskih sistemih MedDRA in kategorijah pogostnosti 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).

**Preglednica 1: Povzetek neželenih učinkov po kategorijah pogostnosti**

<b>Pogostnost</b>			
<b>Organski sistem prednostni izraz</b>	<b>idiopatska pljučna fibroza</b>	<b>druge kronične fibrozirajoče ILD s progresivnim fenotipom</b>	<b>intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>			
trombocitopenija	občasni	občasni	občasni
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			
zmanjšana telesna masa	pogosti	pogosti	pogosti
zmanjšan tek	pogosti	zelo pogosti	pogosti
dehidracija	občasni	občasni	neznana pogostnost
<b>Srčne bolezni</b>			
miokardni infarkt	občasni	občasni	neznana pogostnost
<b>Žilne bolezni</b>			
krvavitev (glejte poglavje 4.4)	pogosti	pogosti	pogosti
hipertenzija	občasni	pogosti	pogosti
anevrizme in disekcije	neznana	neznana pogostnost	neznana pogostnost



arterij	pogostnost		
<b>Bolezni prebavil</b>			
driska	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
navzea	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
bolečine v trebuhu	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
bruhanje	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pankreatitis	občasni	občasni	neznana pogostnost
kolitis	občasni	občasni	občasni
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			
poškodba jeter zaradi zdravila	občasni	pogosti	občasni
zvečana vrednost jetrnih encimov	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvečana vrednost alanin-aminotransferaze (ALT)	pogosti	zelo pogosti	pogosti
zvečana vrednost aspartat-aminotransferaze (AST)	pogosti	pogosti	pogosti
zvečana vrednost gama-glutamyl-transferaze (GGT)	pogosti	pogosti	pogosti
hiperbilirubinemija	občasni	občasni	neznana pogostnost
zvečana vrednost alkalne-fosfataze v krvi (ALKP)	občasni	pogosti	pogosti
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			
izpuščaj	pogosti	pogosti	občasni
pruritus	občasni	občasni	občasni
alopecija	občasni	občasni	neznana pogostnost
<b>Bolezni sečil</b>			
ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4)	neznana pogostnost	neznana pogostnost	občasni
proteinurija	občasni	občasni	neznana pogostnost
<b>Bolezni živčevja</b>			
glavobol	pogosti	pogosti	pogosti

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### *Driska*

V kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 5.1) je bil najpogostejši neželen učinek v prebavilih, o katerem so poročali, driska. Pri večini bolnikov je bil učinek blag do zmeren. Več kot dve tretjini bolnikov, ki so imeli drisko, je o prvem pojavu driske poročalo že v prvih treh mesecih zdravljenja. Pri večini bolnikov so dogodke obravnavali z zdravlili proti driski, zmanjšanjem odmerka in prekinitvijo

zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Pregled pojavljanja driske v kliničnih preskušanjih je zajet v preglednici 2:

**Preglednica 2: Driska v kliničnih preskušanjih v 52 tednih**

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Driska	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Huda driska	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Driska, zaradi katere so zmanjšali odmerke zdravila Ofev	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Driska, zaradi katere so ukinili zdravljenje z zdravilom Ofev	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

#### *Zvečanje vrednosti jetrnih encimov*

V preskušanjih INPULSIS so o zvečanju vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4) poročali pri 13,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Ofev, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 2,6 % bolnikov. V preskušanju INBUILD so o zvečanju vrednosti jetrnih encimov poročali pri 22,6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ofev, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 5,7 % bolnikov. V preskušanju SENSCIS so o zvečanju vrednosti jetrnih encimov poročali pri 13,2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ofev, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 3,1 % bolnikov. 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.

#### *Krvavitev*

V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost bolnikov, pri katerih se je pojavila krvavitev, nekoliko višja pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ofev, ali pa je bila med obema skupinama primerljiva (INPULSIS: pri 10,3 % bolnikov v skupini z zdravilom Ofev in pri 7,8 % bolnikov v skupini s placebom; INBUILD: pri 11,1 % bolnikov v skupini z zdravilom Ofev in pri 12,7 % bolnikov v skupini s placebom; SENSCIS: pri 11,1 % bolnikov v skupini z zdravilom Ofev in pri 8,3 % bolnikov v skupini s placebom). Najpogostejša krvavitev, o kateri so poročali, je bila epistaksa, ki ni bila resna. Resne krvavitve so se pojavile z nizko pogostnostjo v 2 zdravljenih skupinah (INPULSIS: pri 1,3 % bolnikov v skupini z zdravilom Ofev in pri 1,4 % bolnikov v skupini s placebom; INBUILD: pri 0,9 % bolnikov v skupini z zdravilom Ofev in pri 1,5 % bolnikov v skupini s placebom; SENSCIS: pri 1,4 % bolnikov v skupini z zdravilom Ofev in pri 0,7 % bolnikov v skupini s placebom).

Krvavitve v obdobju trženja zdravila vključujejo prebavila, dihala in osrednji živčni sistem, vendar niso omejene nanje, najbolj pogoste pa so krvavitve v prebavilih (glejte poglavje 4.4).

#### *Proteinurija*

V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost bolnikov, pri katerih se je pojavila proteinurija, majhna in primerljiva med obema skupinama (INPULSIS: pri 0,8 % bolnikov v skupini z zdravilom Ofev in pri 0,5 % bolnikov v skupini s placebom; INBUILD: pri 1,5 % bolnikov v skupini z zdravilom Ofev in pri 1,8 % bolnikov v skupini s placebom; SENSCIS: pri 1,0 % bolnikov v skupini z zdravilom Ofev in pri 0,0 % bolnikov v skupini s placebom). O nefrotskem sindromu v kliničnih preskušanjih niso poročali. V obdobju trženja zdravila so poročali o zelo malo primerih nefrotske proteinurije z okvaro delovanja ledvic ali brez nje. Histološki izvidi v posameznih primerih so bili skladni z glomerulno mikroangiopatijo z ledvičnimi trombusi ali brez njih. Po ukinitvi zdravila Ofev so simptomi izzveneli, v nekaterih primerih pa so opazili rezidualno proteinurijo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi nefrotskega sindroma, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

### 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: L01EX09.

#### Mehanizem delovanja

Nintedanib je zaviralec tirozin-kinaze v obliki majhne molekule, vključno z receptorji ravnega faktorja iz trombocitov (PDGFR-platelet derived growth factor receptors)  $\alpha$  in  $\beta$ , 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. Poleg tega nintedanib zavira kinazo lck (za limfocite specifično tirozin-protein kinazo), kinazo lin (tirozin-protein kinazo lin), kinazo src (proto-onkogeno tirozin-protein kinazo src) in kinazo CSF1R (receptor kolonije spodbujajočega dejavnika 1). Nintedanib se kompetitivno veže na vezavno mesto adenozin trifosfata (ATP) teh kinaz in prepreči kaskade znotrajceličnega signaliziranja, ki so dokazano vključene v patogenezo remodeliranja fibroznega tkiva pri intersticijskih pljučnih boleznih.

#### Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* s človeškimi celicami so pokazale, da nintedanib zavira procese, za katere se sklepa, da so vključeni v začetek fibrozne patogeneze, sprostitve profibroznih mediatorjev iz monocitov periferne krvi in polarizacijo makrofagov v alternativno aktivirane makrofage. Izkazalo se je, da nintedanib zavira osnovne procese pri fibrozi organov, proliferaciji in migraciji fibroblastov ter njihovi transformaciji v aktiven miofibroblasten fenotip in pri izločanju izvenceličnega matriksa. V študijah na živalih je pri številnih modelih IPF, SSc/SSc-ILD, intersticijske pljučne bolezni, povezane z revmatoidnim artritismom (RA-ILD) in fibrozah drugih organov, nintedanib pokazal protivnetne učinke in protifibrozne učinke v pljučih, koži, srcu, ledvicah in jetrih. Nintedanib je dejaven tudi v žilah. Zmanjšal je apoptozo dermalnih mikrovaskularnih endotelijskih celic in omilil pljučno vaskularno remodeliranje, pri čemer je zmanjšal proliferacijo vaskularnih gladkomišičnih celic, debelino sten pljučnih žil in odstotek okludiranih pljučnih žil.

#### Klinična učinkovitost in varnost

##### *Idiopatska pljučna fibroza (IPF)*

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 3.

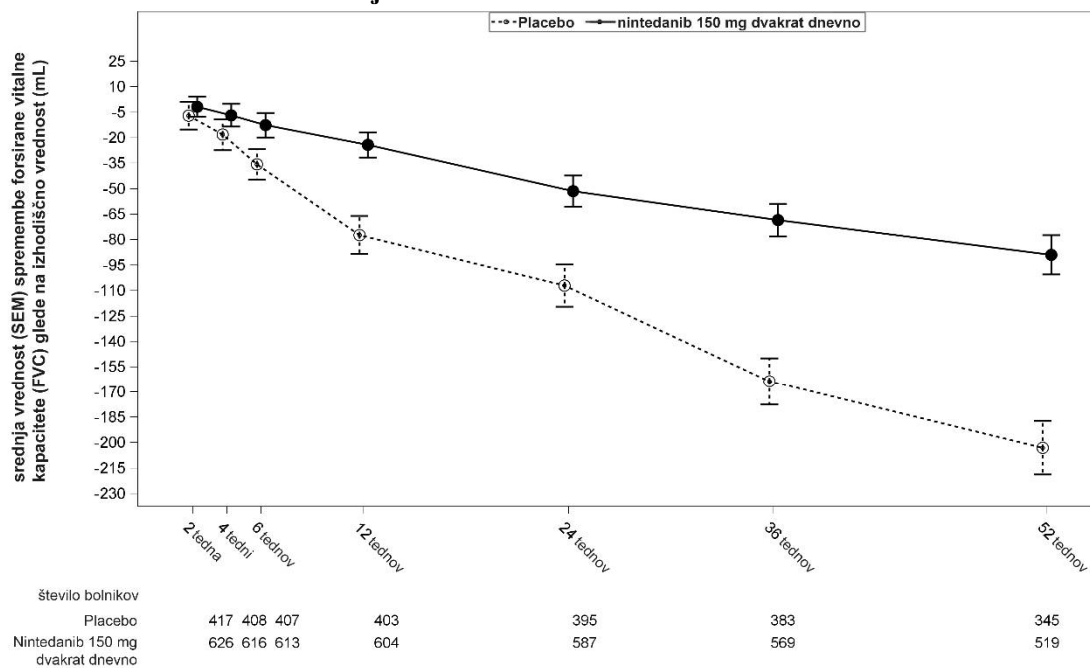
**Preglednica 3: Letna stopnja upada FVC (ml) v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki -zdravljeni bolniki**

	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 <sup>1</sup> (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 <sup>1</sup>		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
<sup>1</sup> Ocenjeno na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela. IZ: interval zaupanja						

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.

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 4.

**Preglednica 4: 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
<b>5-% prag</b>						
Število (%) odzivnih <sup>1</sup> 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 <sup>2</sup>		0,0010		0,0011		< 0,0001
<b>10-% prag</b>						
Število (%) odzivnih <sup>1</sup> 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 <sup>2</sup>		0,0007		0,1833		0,0007

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

<sup>2</sup>Na podlagi logistične regresije.

Čas do napredovanja bolezni ( $\geq 10$ -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 5: Pogostnost bolnikov z  $\geq 10$  % 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 <sup>1</sup>						
vrednost p <sup>2</sup>		0,0001		0,0054		< 0,0001
Razmerje tveganja <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
95 % IZ		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)
<sup>1</sup> Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni). <sup>2</sup> Na podlagi testa log-rank. <sup>3</sup> Na podlagi Coxovega regresijskega modela.						

Sprememba od izhodišča v skupnem seštevku SGRQ v 52. tednu

V združeni analizi preskušanj INPULSIS je bil izhodiščni seštevke SGRQ 39,51 v skupini z nintedanibom in 39,58 v skupini s placebom. Ocenjena povprečna sprememba skupnega seštevka SGRQ od izhodišča do 52. tedna je bila 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 placebo.

Čas do prvega akutnega poslabšanja IPF

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 6.

**Preglednica 6: 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 <sup>1</sup>						
vrednost p <sup>2</sup>		0,6728		0,0050		0,0823
Razmerje tveganja <sup>3</sup>		1,15		0,38		0,64
95 % IZ		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)
<sup>1</sup> Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni). <sup>2</sup> Na podlagi testa log-rank. <sup>3</sup> Na podlagi Coxovega regresijskega modela.						

V vnaprej specificirani analizi občutljivosti je bila pogostnost bolnikov z vsaj 1 ovrednotenim poslabšanjem, ki se je pojavilo v 52 tednih, 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).

#### Analiza preživetja

V 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 7: Smrtnost zaradi vseh razlogov v 52. tednih 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 (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Primerjava s placebom <sup>1</sup>						
vrednost p <sup>2</sup>		0,2880		0,2995		0,1399
Razmerje tveganja <sup>3</sup>		0,63		0,74		0,70
95 % IZ		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)
<sup>1</sup> Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni). <sup>2</sup> Na podlagi testa log-rank. <sup>3</sup> Na podlagi Coxovega regresijskega modela.						

Dolgotrajno zdravljenje z zdravilom Ofev pri bolnikih z IPF (INPULSIS-ON)

V odprti podaljšek preskušanja z zdravilom Ofev je bilo vključenih 734 bolnikov z IPF. Bolniki, ki so dokončali 52-tedensko obdobje zdravljenja v preskušanju INPULSIS, so zdravljenje z zdravilom Ofev prejeli v odprtem podaljšku INPULSIS-ON. Mediani čas izpostavljenosti bolnikov, zdravljenih z zdravilom Ofev v preskušanjih INPULSIS in INPULSIS-ON, je bil 44,7 meseca (razpon 11,9–68,3). Raziskovalni opazovani dogodki za oceno učinkovitosti so vključevali letno stopnjo upada FVC v razponu 192 tednov, ki je znašala –135,1 (5,8) ml/leto pri vseh zdravljenih bolnikih in je bila v skladu z letno stopnjo upada FVC pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ofev v preskušanjih INPULSIS III. faze (–113,6 ml na leto). Profil neželenih učinkov zdravila Ofev v preskušanju INPULSIS-ON je bil skladen s tistim v preskušanjih INPULSIS III. faze.

Bolniki z IPF in napredovalo okvaro pljučne funkcije (INSTAGE)

Preskušanje INSTAGE je bilo 24-tedensko multicentrično, večnacionalno, prospektivno, randomizirano, dvojno slepo klinično preskušanje z vzporednima skupinama pri bolnikih z IPF in napredovalo okvaro pljučne funkcije (DLCO ≤ 35 % napovedane vrednosti). 136 bolnikov so zdravili z zdravilom Ofev v monoterapiji. Rezultat primarnega opazovanega dogodka je pokazal znižanje skupnega seštevka po vprašalniku o dihanju bolnišnice St. George (SGRQ-Saint George's Respiratory Questionnaire) za –0,77 enote v 12. tednu na podlagi prilagojene povprečne spremembe od izhodišča. Primerjava *post hoc* je pokazala, da je bil upad FVC pri teh bolnikih enak upadu FVC pri bolnikih, ki so imeli manj napredovalo bolezen in so jih zdravili z zdravilom Ofev v preskušanjih INPULSIS III. faze.

Profil varnosti in prenašanja zdravila Ofev pri bolnikih z IPF in napredovalo okvaro pljučne funkcije je bil enak profilu, ki so ga opazili v preskušanjih INPULSIS III. faze.

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, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so poleg nintedaniba jemali tudi pirfenidon, in pri bolnikih, ki so jemali samo nintedanib.

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 ( $n = 44$ ).

#### *Druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (ILD) s progresivnim fenotipom*

Klinično učinkovitost zdravila Ofev so preučevali pri bolnikih z drugimi kroničnimi fibrozirajočimiILD s progresivnim fenotipom v dvojno slepem, randomiziranem in s placebom nadzorovanem preskušanju faze III (INBUILD). Bolniki z IPF so bili iz preskušanja izključeni. Bolniki s klinično diagnozo kronične fibrozirajočeILD so bili izbrani, če so imeli ustrezno fibrozo (več kot 10 % lastnosti fibroze) na HRCT in so kazali klinične znake progresije (opredeljeno kot zmanjšanje FVC  $\geq 10$  %, zmanjšanje FVC  $\geq 5$  % in  $< 10$  % s poslabšanjem simptomov ali stanja na slikah ali poslabšanje tako simptomov kot tudi stanja na slikah v 24 mesecih pred presejanjem). Bolniki so morali imeti FVC 45 % ali več napovedane vrednosti in DLCO od 30 % do manj kot 80 % napovedane vrednosti. Pri bolnikih je morala biti prisotna progresija kljub zdravljenju, za katerega v klinični praksi menijo, da je ustrezno za določenoILD bolnika.

Skupaj so randomizirali 663 bolnikov v razmerju 1 : 1 bodisi v skupino, ki je prejela 150 mg zdravila Ofev dvakrat na dan, bodisi v skupino, ki je prejela placebo, vsaj 52 tednov. Mediana izpostavljenosti zdravilu Ofev je bila v času trajanja celotnega preskušanja 17,4 meseca, povprečna izpostavljenosti zdravilu Ofev v času trajanja celotnega preskušanja pa je bila 15,6 meseca. Randomizacija je bila stratificirana na podlagi fibrotičnega vzorca pri računalniški tomografiji visoke ločljivosti (HRCT), kot je bilo ocenjeno pri centralnem odčitavanju. Randomizirali so 412 bolnikov, pri katerih je HRCT pokazala fibrotični vzorec, podoben običajni intersticijski pljučnici (UIP), in 251 bolnikov z drugimi fibrotičnimi vzorci, ki jih je pokazala HRCT. Za analizo v okviru tega preskušanja sta bili določeni 2 soprimarni populaciji: vsi bolniki (celotna populacija) in bolniki s fibrotičnim vzorcem, podobnim UIP, pri HRCT. Bolniki z drugimi fibrotičnimi vzorci pri HRCT so predstavljali "komplementarno" populacijo.

Primarni opazovani dogodek je bila letna stopnja upada FVC (v ml) v 52 tednih. Ključna sekundarna opazovana dogodka sta bila absolutna sprememba skupnega seštevka od izhodišča glede na vprašalnik K-BILD (King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire) v 52 tednu, čas do prvega akutnega poslabšanjaILD ali smrti v 52 tednih in čas do smrti v 52 tednih.

Povprečna starost (standardni odklon [SD, min.–maks.]) je bila 65,8 (9,8, 27–87) let, povprečni odstotek napovedane FVC pa 69,0 % (15,6, 42–137). Osnovne klinične diagnozeILD v skupinah, ki so bile udeležene v preskušanju, so bile hipersenzitivni pnevmonitis (26,1 %), avtoimuneILD (25,6 %), idiopatska nespecifična intersticijska pljučnica (18,9 %), neklasificirana idiopatska intersticijska pljučnica (17,2 %) in drugeILD (12,2 %).

Preskušanje INBUILD ni bilo zasnovano oziroma namenjeno dokazovanju koristi nintedaniba v specifičnih diagnostičnih podskupinah. Na podlagi diagnozILD so bili v podskupinah ugotovljeni učinki, ki so bili skladni. Izkušnje z nintedanibom pri zelo redki progresivni fibrozirajočiILD so omejene.

#### Letna stopnja upada FVC

Letna stopnja upada FVC (v ml) v 52 tednih se je značilno zmanjšala za 107,0 ml pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ofev, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 8), skladno z relativnim učinkom zdravljenja, ki je bil 57,0 %.

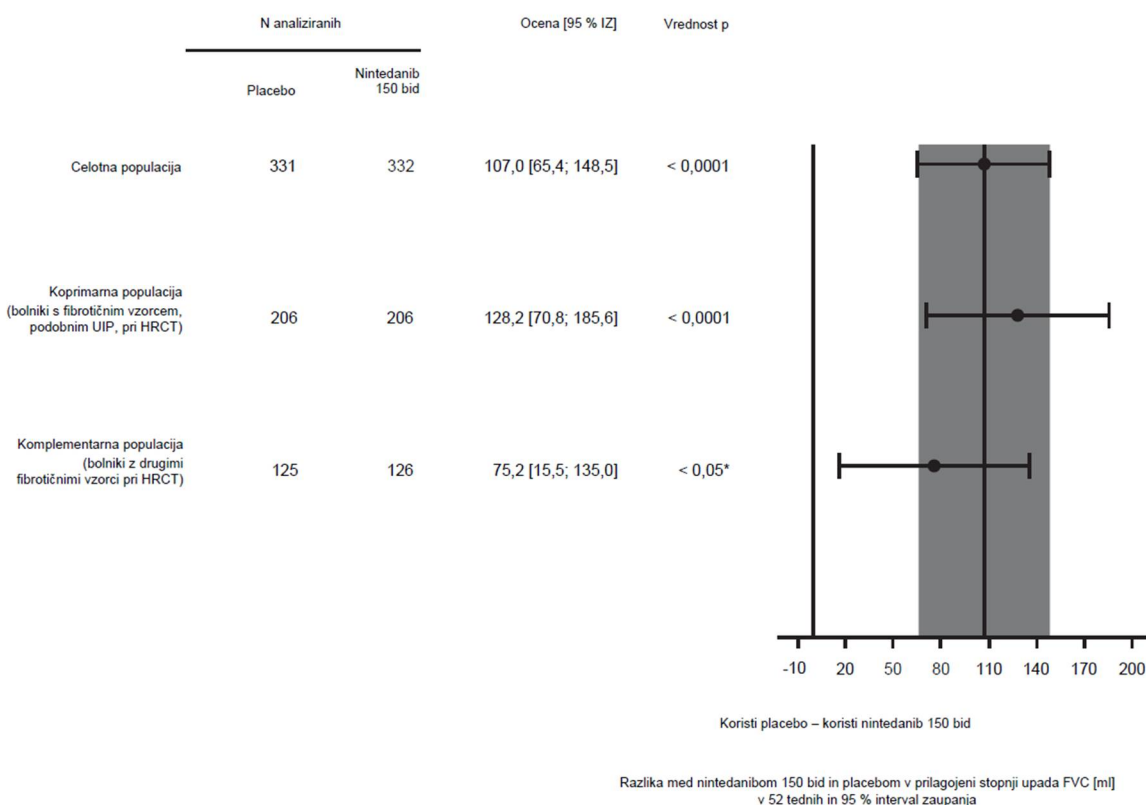
### Preglednica 8: Letna stopnja upada FVC (ml) v 52 tednih

	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	331	332
Ocena <sup>1</sup> (SE) upada v 52 tednih	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Primerjava s placebom		
Razlika <sup>1</sup>		107,0
95 % IZ		(65,4; 148,5)
vrednost p		< 0,0001

<sup>1</sup>Na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela s fiksnimi kategoričnimi učinki zdravljenja, vzorca HRCT, fiksnih, neprekinjenih učinkov časa, izhodišča FVC [ml] in ob upoštevanju interakcij zdravljenja v odvisnosti od časa in izhodišča v odvisnosti od časa.

Podobni učinki so bili opaženi v koprimaryni populaciji bolnikov, ki so imeli pri HRCT fibrotičen vzorec, podoben UIP. Učinek zdravljenja je bil skladen v komplementarni populaciji bolnikov z drugimi fibrotičnimi vzorci pri HRCT (interakcija vrednosti p 0,2268) (slika 2).

### Slika 2 Drevesni diagram letne stopnje upada FVC (ml) v 52 tednih v populacijah bolnikov



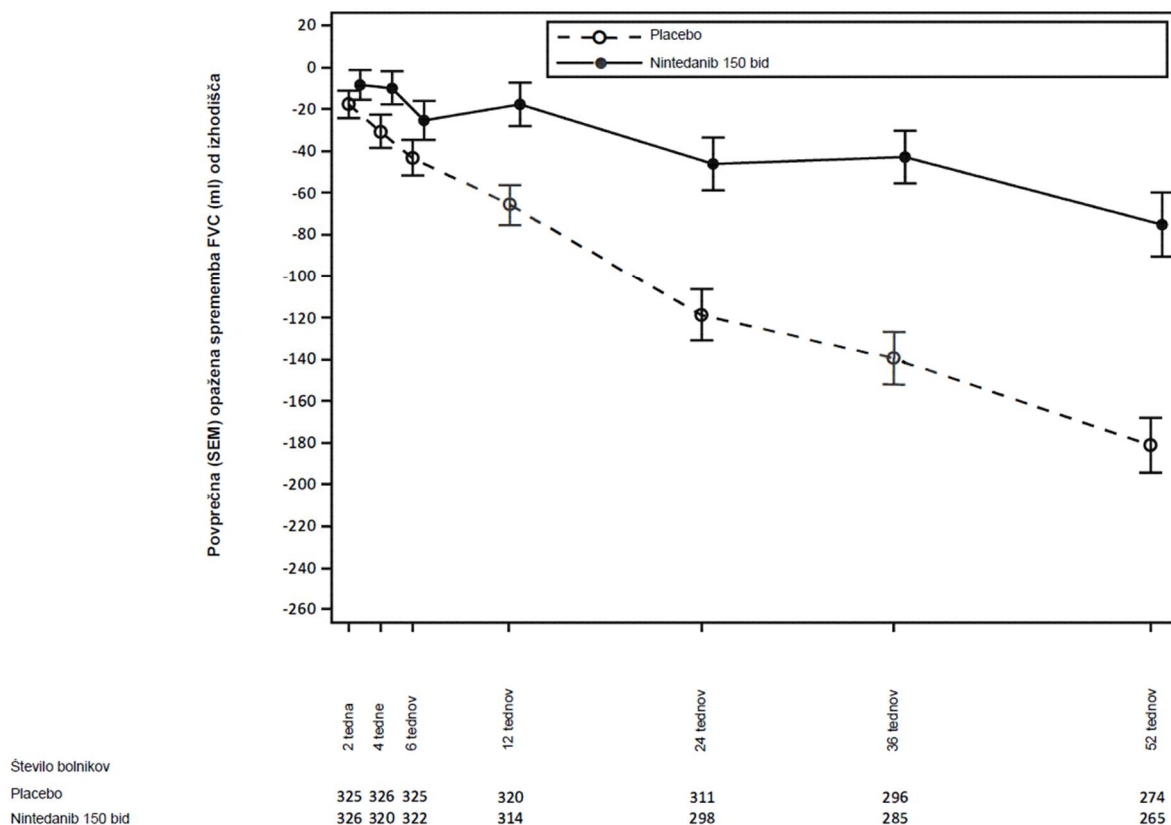
\* nominalna vrednost p (p = 0,014)

bid = dvakrat na dan

Rezultati učinkovitosti zdravila Ofev pri zmanjševanju letne stopnje upada FVC so bili potrjeni v vseh predhodno specificiranih analizah občutljivosti, v predhodno specificiranih podskupinah učinkovitosti pa so bili rezultati skladni: spol, starostna skupina, rasa, napovedan % FVC ob izhodišču ali prvotna osnovna klinična diagnoza ILD v skupinah.

Slika 3 prikazuje razvoj sprememb FVC od izhodišča v zdravljenih skupinah glede na čas.

**Slika 3 Povprečna (SEM) opažena sprememba FVC od izhodišča (ml) v 52 tednih**



bid = dvakrat na dan

Ugodni učinki zdravila Ofev so bili opaženi tudi v prilagojeni povprečni absolutni spremembi v % FVC v 52. tednu glede na izhodišče. Prilagojena povprečna absolutna sprememba % FVC od izhodišča do 52. tedna je bila manjša v skupini z nintedanibom (-2,62 %) kot v skupini s placebom (-5,86 %). Prilagojena povprečna sprememba med zdravljenima skupinama je bila 3,24 (95 % IZ: 2,09; 4,40, nominalna vrednost  $p < 0,0001$ ).

#### Analiza odzivnih FVC

Delež odzivnih FVC, opredeljen kot bolniki z relativnim upadom napovedanega % FVC do 5 %, je bil večji v skupini z zdravilom Ofev kot v skupini s placebom. Podobne rezultate so opazili v analizah s pragom 10 % (preglednica 9).

**Preglednica 9: Delež odzivnih FVC pri 52. tednu v preskušanju INBUILD**

	Placebo	Ofev 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	331	332
<b>5-% prag</b>		
Število (%) odzivnih <sup>1</sup> FVC	104 (31,4)	158 (47,6)
Primerjava s placebom		
Razmerje obetov <sup>2</sup>		2,01
95 % IZ		(1,46; 2,76)
Nominalna vrednost p		< 0,0001
<b>10-% prag</b>		
Število (%) odzivnih <sup>1</sup> FVC	169 (51,1)	197 (59,3)
Primerjava s placebom		
Razmerje obetov <sup>2</sup>		1,42
95 % IZ		(1,04; 1,94)
Nominalna vrednost p		0,0268

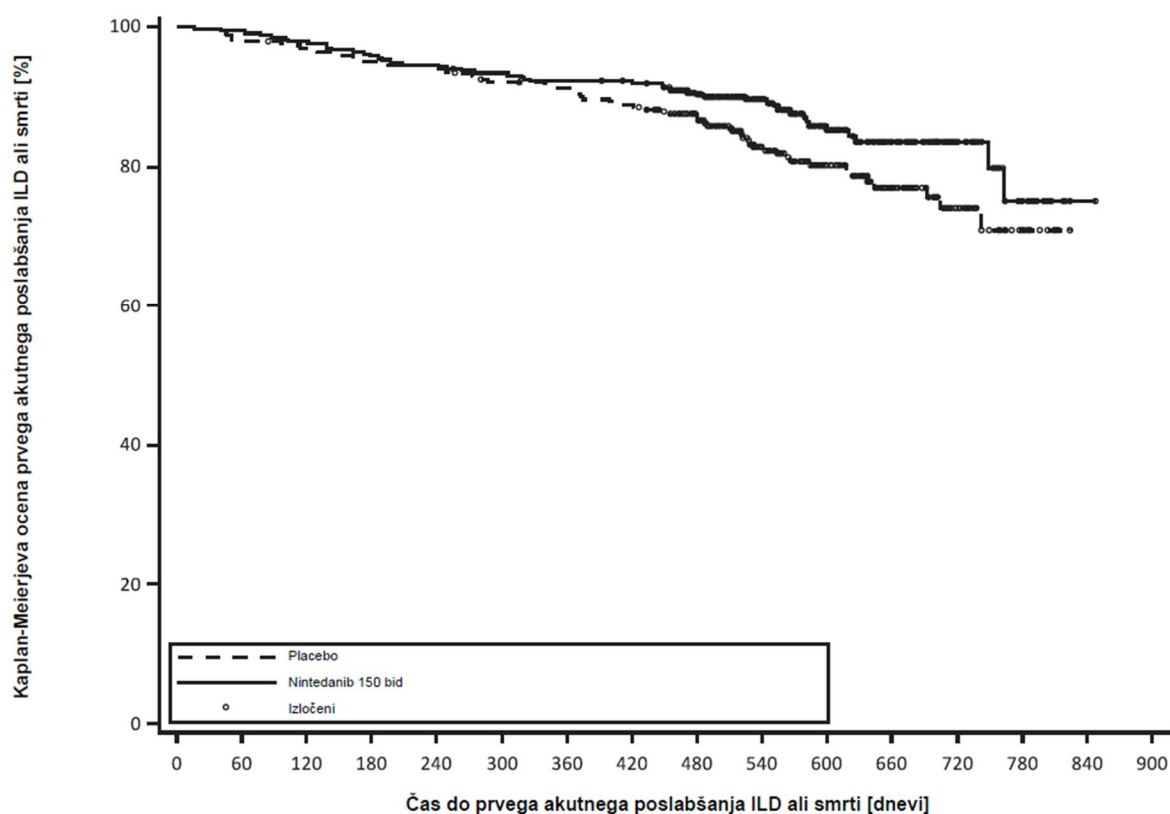
<sup>1</sup>Odzivni bolniki so tisti brez absolutnega upada nad 5 % ali več kot 10 % napovedane FVC %, odvisno od praga, z ocenitvijo FVC pri 52 tednih (bolniki z manjkajočimi podatki v 52. tednu so veljali za neodzivne).

<sup>2</sup>Na podlagi modela logistične regresije s stalnim kovariantnim izhodiščem napovedane FVC % in binarnim kovariantnim vzorcem HRCT.

#### Čas do prvega akutnega poslabšanja ILD ali smrti

V celotnem preskušanju je bil delež bolnikov z vsaj enim dogodkom prvega akutnega poslabšanja ILD ali smrtnim izidom 13,9 % v skupini z zdravilom Ofev in 19,6 % v skupini s placebom. Razmerje tveganja je bilo 0,67 (95 % IZ: 0,46; 0,98; nominalna vrednost p = 0,0387), kar pomeni 33-% zmanjšanje tveganja za prvo akutno poslabšanje ILD ali za smrtni izid pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ofev, v primerjavi z bolniki, ki prejemajo placebo (slika 4).

**Slika 4** Kaplan–Meierjev diagram časa do prvega akutnega poslabšanja ILD ali smrti v celotnem preskušanju



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

bid = dvakrat na dan

#### Analiza preživetja

Tveganje za smrt je bilo v skupini z zdravilom Ofev nižje kot v skupini s placebom. Razmerje tveganja je bilo 0,78 (95 % IZ: 0,50; 1,21; nominalna vrednost  $p = 0,2594$ ), kar pomeni 22-% zmanjšanje tveganja za smrtni izid pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ofev, v primerjavi z bolniki, ki prejemajo placebo.

#### Čas do napredovanja bolezni ( $\geq 10$ -odstotni absolutni upad napovedanega % FVC) ali smrti

V preskušanju INBUILD se je tveganje za napredovanje bolezni ( $\geq 10$ -odstotni absolutni upad napovedanega % FVC) ali smrti zmanjšalo pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Ofev. Delež bolnikov z dogodkom je bil 40,4 % v skupini z zdravilom Ofev in 54,7 % v skupini s placebom. Razmerje tveganja je bilo 0,66 (95 % IZ: 0,53; 0,83;  $p = 0,0003$ ), kar pomeni 34-% zmanjšanje tveganja za napredovanje bolezni ( $\geq 10$ -odstotni absolutni upad napovedanega % FVC) ali smrtni izid pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Ofev, v primerjavi z bolniki, ki prejemajo placebo.

#### Kakovost življenja

Prilagojena povprečna sprememba skupnega seštevka od izhodišča glede na vprašalnik K-BILD v 52. tednu je bila  $-0,79$  enot v skupini s placebom in  $0,55$  v skupini z zdravilom Ofev. Razlika med zdravljenima skupinama je bila  $1,34$  (95 % IZ:  $-0,31$ ;  $2,98$ ; nominalna vrednost  $p = 0,1115$ ).

Prilagojena povprečna absolutna sprememba simptomov glede na vprašalnik o življenju s pljučno fibrozo (Living with Pulmonary Fibrosis – L-PF) pri dispneji je bila v 52. tednu glede na izhodišče  $4,28$  v skupini z zdravilom Ofev in  $7,81$  v skupini s placebom. Prilagojena povprečna sprememba med skupinama v korist zdravila Ofev je bila  $-3,53$  (95 % IZ:  $-6,14$ ;  $-0,92$ ; nominalna

vrednost  $p = 0,0081$ ). Prilagojena povprečna absolutna sprememba simptomov L-PF pri kašlju je bila v 52. tednu glede na izhodišče  $-1,84$  v skupini z zdravilom Ofev in  $4,25$  v skupini s placebom. Prilagojena povprečna sprememba med skupinama v korist zdravila Ofev je bila  $-6,09$  (95 % IZ:  $-9,65$ ;  $-2,53$ ; nominalna vrednost  $p = 0,0008$ ).

#### *Intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-ILD)*

Klinično učinkovitost zdravila Ofev so preučevali pri bolnikih s SSc-ILD v dvojno slepem, randomiziranem in s placebom nadzorovanem preskušanju faze III (SENSCIS). Bolniki so bili diagnosticirani s SSc-ILD na podlagi klasiﬁkacijskih meril Ameriškega revmatološkega združenja/Evropske lige za boj proti revmatizmu iz leta 2013 za SSc ter računalniške tomografije visoke ločljivosti (HRCT) prsnega koša, opravljene do 12 mesecev prej. Skupaj so randomizirali 580 bolnikov v razmerju 1 : 1 bodisi v skupino, ki je prejela 150 mg zdravila Ofev dvakrat na dan, bodisi v skupino, ki je prejela placebo, za vsaj 52 tednov, od teh pa so zdravili 576 bolnikov. Randomizacijo so izvedli na podlagi statusa protitelesa antitopoizomeraze (ATA). Posamezni bolniki so ostali na zdravljenju v okviru slepega preskušanja do 100 tednov (mediana izpostavljenost zdravilu Ofev je bila 15,4 meseca, povprečna izpostavljenost zdravilu Ofev pa je bila 14,5 meseca).

Primarni opazovani dogodek je bila letna stopnja upada FVC v 52 tednih. Ključna sekundarna opazovana dogodka sta bila absolutna sprememba ocene mRSS (modified Rodnan Skin Score) glede na izhodišče v 52. tednu in absolutna sprememba skupne ocene od izhodišča glede na vprašalnik SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) v 52. tednu.

V celotni populaciji je bilo 75,2 % žensk. Povprečna starost (standardni odklon [SD, min.–maks.]) je bila 54,0 (12,2; 20-79) let. Skupno je imelo 51,9 % bolnikov difuzno kožno sistemsko sklerozo (SSc), 48,1 % bolnikov pa je imelo omejeno kožno SSc. Povprečen (SD) čas od prvega pojava ne-Raynaudovega simptoma je bil 3,49 (1,7) leta. 49,0 % bolnikov je v izhodišču prejelo stabilno terapijo z mikofenolatom (46,5 % mofetilmikofenolat, 1,9 % natrijev mikofenolat, 0,5 % mikofenolno kislino). Varnostni proﬁl bolnikov, ki so prejeli mikofenolat, in bolnikov, ki mikofenolata niso prejeli, je bil primerljiv.

#### Letna stopnja upada FVC

Letna stopnja upada FVC (v ml) v 52 tednih se je značilno zmanjšala za 41,0 ml pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ofev, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 10), skladno s povezanim učinkom zdravljenja, ki je bil 43,8 %.

**Preglednica 10: Letna stopnja upada FVC (ml) v 52 tednih**

	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	288	287
Ocena <sup>1</sup> (SE) upada v 52 tednih	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Primerjava s placebom		
Razlika <sup>1</sup>		41,0
95 % IZ		(2,9; 79,0)
vrednost p		< 0,05

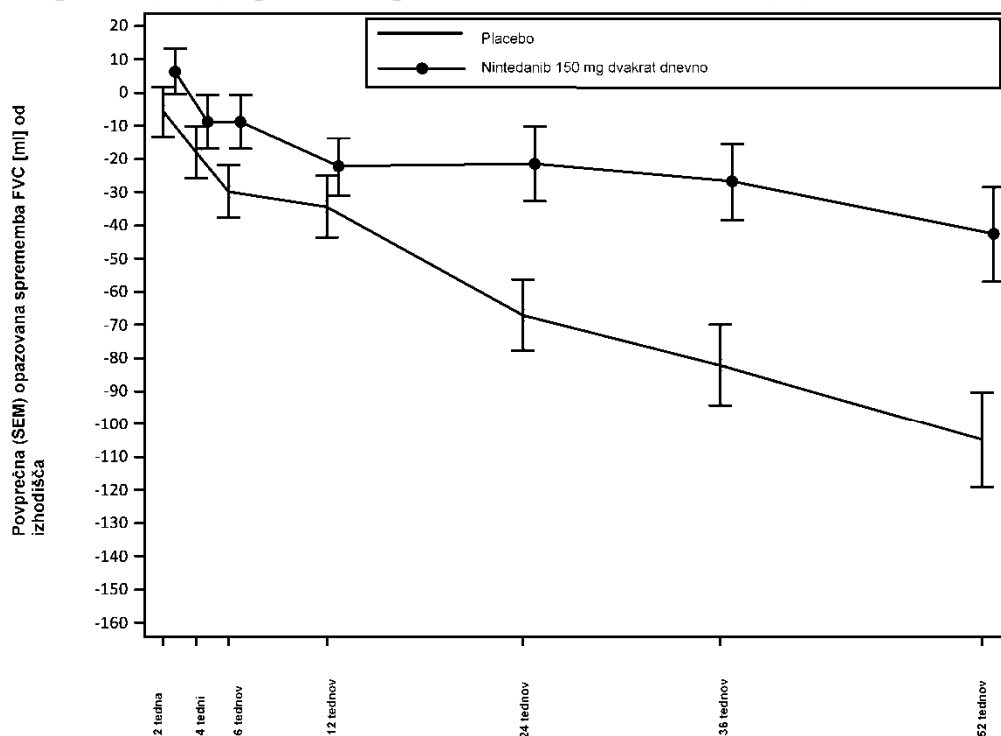
<sup>1</sup>Na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela s fiksnimi kategoričnimi učinki zdravljenja, statusa ATA, spola, fiksnih, neprekinjenih učinkov časa, izhodišča FVC [ml], starosti, višine in ob upoštevanju interakcij zdravljenja v odvisnosti od časa in izhodišča v odvisnosti od časa. Naključni učinek je bil vključen za odsek, specifičen za bolnika, in čas, specifičen za bolnika. Model napake znotraj bolnika je bil osnovan z nestrukturirano matriko varianca–kovarianca. Model variabilnosti med posamezniki je bil osnovan na matriki varianca–kovarianca s komponentami variance.

Učinek zdravila Ofev pri zmanjšanju letne stopnje upada FVC je bil podoben v predhodno določenih analizah občutljivosti, v predhodno določenih podskupinah (glede na starost, spol in uporabo mikofenolata) pa heterogenost ni bila zaznana.

Poleg tega so podobne učinke opazili pri drugih opazovanih dogodkih delovanja pljuč, npr. pri absolutni spremembi od izhodišča FVC v ml 52. teden (slika 5 in preglednica 11) ter stopnji upada FVC v odstotkih, napovedanih za obdobje 52 tednov (preglednica 12), kar predstavlja dodatno potrditev učinkov zdravila Ofev na upočasnitev napredovanja SSc-ILD. Poleg tega je manj bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Ofev, imelo predviden absoluten upad FVC > 5 % (20,6 % v skupini, ki je prejela zdravilo Ofev, in 28,5 % v skupini, ki je prejela placebo, razmerje obetov = 0,65,  $p = 0,0287$ ). Relativni upad FVC v ml > 10 % je bil primerljiv med skupinama (16,7 % v skupini, ki je prejela zdravilo Ofev, v primerjavi z 18,1 % v skupini, ki je prejela placebo, razmerje obetov = 0,91,  $p = 0,6842$ ). V teh analizah so manjkajoče vrednosti FVC 52. teden pripisali bolnikovi najslabši vrednosti pri zdravljenju.

Eksplorativna analiza podatkov do 100 tednov (maksimalno trajanje zdravljenja v preskušanju SENSICIS) je pokazala, da so bili učinki zdravljenja z zdravilom Ofev na upočasnitev napredovanja SSc-ILD prisotni tudi po 52. tednu.

**Slika 5: Povprečna (SEM) opazovana sprememba FVC od izhodišča (ml) v 52 tednih**



število bolnikov	2 tedna	4 tedni	6 tednov	12 tednov	24 tednov	38 tednov	52 tednov
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanib 150 mg dvakrat dnevno	283	281	273	278	265	262	241



**Preglednica 11: Absolutna sprememba FVC (ml) od izhodišča 52. teden**

	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	288	288
Povprečje (SD) ob izhodišču	2.541,0 (815,5)	2.458,5 (735,9)
Povprečna <sup>1</sup> (SE) sprememba od izhodišča 52. teden	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Primerjava s placebom		
Povprečje <sup>1</sup>		46,4
95 % IZ		(8,1; 84,7)
vrednost p		< 0,05

<sup>1</sup>Na podlagi mešanega modela za ponovljena merjenja (Mixed Model for Repeated Measures – MMRM) s fiksnimi kategoričnimi učinki statusa ATA, obiska, interakcije zdravljenja v odvisnosti od obiska, starosti ob interakciji izhodišča v odvisnosti od obiska, spola in višine. Obisk je bil ponavljajoča meritev. Model napake znotraj bolnika je bil osnovan z nestrukturirano strukturo varianca–kovarianca. Prilagojeno povprečje je temeljilo na vseh analiziranih bolnikih v modelu (ne le bolnikih z izhodiščem in meritvijo v 52. tednu).

**Table 12: Letna stopnja upada FVC (% napovedane) v 52 tednih**

	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	288	287
Ocena <sup>1</sup> (SE) upada v 52 tednih	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Primerjava s placebom		
Razlika <sup>1</sup>		1,15
95 % IZ		(0,09; 2,21)
vrednost p		< 0,05

<sup>1</sup>Na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela s fiksnimi kategoričnimi učinki zdravljenja, statusa ATA, fiksnih, neprekinjenih učinkov časa, izhodišča FVC [% napoved.] ter vključno z interakcijama zdravljenja v odvisnosti od časa in izhodišča v odvisnosti od časa. Naključni učinek je bil vključen za odsek, specifičen za bolnika, in čas, specifičen za bolnika. Model napake znotraj bolnika je bil osnovan z nestrukturirano matriko varianca–kovarianca. Model variabilnosti med posamezniki je bil osnovan na matriki varianca–kovarianca s komponentami variance

#### Sprememba od izhodišča pri modificiranem Rodnanovem kožnem testu (Modified Rodnan Skin Score – mRSS) 52. teden

Prilagojena povprečna absolutna sprememba mRSS od izhodišča v 52. tednu je bila primerljiva med skupino z zdravilom Ofev (-2,17 (95 % IZ -2,69; -1,65)) in skupino s placebom (-1,96 (95 % IZ -2,48; -1,45)). Prilagojena povprečna sprememba med zdravljenima skupinama je bila -0,21 (95 % IZ -0,94; 0,53; p = 0,5785).

#### Sprememba skupnega seštevka od izhodišča po vprašalniku o dihanju bolnišnice St. George (St. George's Respiratory Questionnaire – SGRQ) v 52. tednu

Prilagojena povprečna absolutna sprememba skupnega seštevka SGRQ od izhodišča je bila v 52. tednu primerljiva med skupino z zdravilom Ofev (0,81 (95 % IZ -0,92; 2,55)) in skupino s placebom (-0,88 (95 % IZ -2,58; 0,82)). Prilagojena povprečna sprememba med zdravljenima skupinama je bila 1,69 (95 % IZ -0,73; 4,12; p = 0,1711).

#### Analiza preživetja

Smrtnost je bila v celotnem obdobju preskušanja primerljiva med skupino, ki je prejela zdravilo Ofev (n = 10; 3,5 %), in skupino, ki je prejela placebo (n = 9; 3,1 %). Analiza časa do smrti v celotnem obdobju preskušanja je pokazala, da je razmerje tveganja 1,16 (95 % IZ 0,47; 2,84; p = 0,7535).

### 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  $AUC_{\tau}$ . 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, bolnikih z drugimi kroničnimi fibrozirajočimiILD s progresivnim fenotipom, bolnikih s SSc-ILD 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 (popravljen 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).

#### *Sočasno zdravljenje z bosentanom*

V namenski farmakokinetični študiji so sočasno dajanje zdravila Ofev in bosentana preučevali pri zdravih prostovoljcih. Osebe so prejele enkratni odmerek 150 mg zdravila Ofev pred večkratnimi odmerki in po večkratnih odmerkih 125 mg bosentana dvakrat na dan v stanju dinamičnega ravnovesja. Razmerji prilagojenega geometričnega povprečja (90 % interval zaupanja (IZ)) sta bili 103 % (86 % – 124 %) za  $C_{\max}$  in 99 % (91 % – 107 %) za  $AUC_{0-tz}$  za nintedanib (n=13), kar nakazuje, da sočasno dajanje nintedaniba in bosentana ni spremenilo farmakokinetike nintedaniba.

#### *Sočasno zdravljenje s peroralnimi hormonskimi kontraceptivi*

V namenski farmakokinetični študiji so bolnice s SSc-ILD prejele enkratni odmerek kombinacije 30 µg etinilestradiola in 150 µg levonorgestrela pred in po odmerjanju 150 mg nintedaniba dvakrat na dan v obdobju najmanj 10 dni. Razmerji prilagojenega geometričnega povprečja (90 % interval zaupanja (IZ)) sta bili 117 % (108 %–127 %;  $C_{\max}$ ) in 101 % (93 %–111 %;  $AUC_{0-tz}$ ) za etinilestradiol ter 101 % (90 %–113 %;  $C_{\max}$ ) in 96 % (91 %–102 %;  $AUC_{0-tz}$ ) za levonorgestrel (n =15), kar nakazuje, da sočasno dajanje nintedaniba nima pomembnega vpliva na plazemsko izpostavljenost etinilestradiolu in levonorgestrelu.

#### *Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom*

Analize izpostavljenosti in odziva pri bolnikih z IPF in drugimi kroničnimi fibrozirajočimiILD s progresivnim fenotipom so pokazale šibko razmerje med izpostavljenostjo nintedanibu v plazmi in povečanjem ALT in/ali AST. Dejanski uporabljeni odmerek je morda boljši pokazatelj tveganja za pojav driske katere koli intenzitete, tudi če plazemske izpostavljenosti kot dejavnika tveganja ni mogoče izključiti (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 ravneh 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**

#### Ofev 100 mg mehke kapsule

Zdravilo Ofev 100 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

#### Ofev 150 mg mehke kapsule

Zdravilo Ofev 150 mg mehke kapsule je na voljo v naslednjih velikostih pakiranj:

- 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 in ravnanje z zdravilom**

V primeru stika z vsebino kapsule, je potrebno takoj umiti roke z veliko vode (glejte poglavje 4.2). Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

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

#### Ofev 100 mg mehke kapsule

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

#### Ofev 150 mg mehke kapsule

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

Datum zadnjega podaljšanja: 23. september 2019

## **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. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) 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. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris  
FRANCIJA

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **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 PSUR 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  
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  
SN  
NN

**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  
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  
SN  
NN

**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

**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. Je zdravilo, ki spada v razred t. i. zaviralcev tirozin kinaz, in se uporablja za zdravljenje idiopatske pljučne fibroze (IPF), drugih kroničnih fibrozirajočih intersticijskih pljučnih boleznih (ILD) s progresivnim fenotipom ter intersticijske pljučne bolezni, povezane s sistemsko sklerozo, (SSc-ILD) pri odraslih.

##### Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

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

Druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (ILD) s progresivnim fenotipom Poleg IPF obstajajo tudi druge bolezni, pri katerih se tkivo v vaših pljučih zadebeli, postane toga in sčasoma zabrazgotinjeno (pljučna fibroza), stanje pa se še naprej slabša (progresivni fenotip). Primeri teh bolezni so hipersenzitivni pnevmonitis, avtoimune ILD (npr. z revmatoidnim artritisom povezana ILD), idiopatska nespecifična intersticijska pljučnica, neklasificirana idiopatska intersticijska pljučnica in druge ILD. Zdravilo Ofev pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in togost pljuč.

##### Intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-ILD)

Sistemska skleroza (SSc), ki jo imenujemo tudi skleroderma, je redka kronična avtoimuna bolezen, ki prizadene vezivno tkivo v številnih delih telesa. SSc povzroča fibrozo (brazgotine in otrdelost) kože in drugih notranjih organov, na primer pljuč. Kadar fibroza prizadene pljuča, se bolezen imenuje intersticijska pljučna bolezen (ILD), zato se stanje imenuje SSc-ILD. Fibroza v pljučih zmanjša zmožnost prenosa kisika v krvni obtok in zmanjša se dihalna kapaciteta. Zdravilo Ofev pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in otrdevanje pljuč.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ofev

### Ne jemljite zdravila Ofev

- če ste noseči,
- 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 imeli težave z jetri,
- če imate ali ste imeli težave z ledvicami ali če je bila v vašem urinu zaznana povečana količina beljakovin,
- če imate ali ste imeli težave s krvavitvijo,
- če jemljete zdravila za redčenje krvi (kot so varfarin, fenprokumon ali heparin) za preprečevanje strjevanja krvi,
- če jemljete pifrenidon, saj to lahko poveča tveganje za pojav driske, siljenja na bruhanje, bruhanja in težav z jetri,
- če imate ali ste 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.
- če imate visok krvni tlak,
- če imate nenormalno visok krvni tlak v krvnih žilah pljuč (pljučna hipertenzija),
- če imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabilitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile.

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 prejimate 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 imate kombinacijo hude bolečine ali krčev v želodcu, rdeče krvi v blatu ali driske, saj so to lahko simptomi vnetja črevesja zaradi nezadostne oskrbe s krvjo;
- 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;
- če se vam pojavijo modrice, krvavitev, zvišana telesna temperatura, utrujenost in zmedenost. To so lahko znaki poškodbe krvnih žil, ki jo imenujemo trombotična mikroangiopatija (TMA).

### 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.

### Nosečnost

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

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ofev morate opraviti test nosečnosti, da se prepričate, da niste noseči. O tem se posvetujte z zdravnikom.

### Kontracepcija

- Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo ob začetku jemanja zdravila Ofev, v obdobju jemanja zdravila Ofev in še vsaj 3 mesece po koncu zdravljenja uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko metodo, da preprečijo nosečnost.
- O kontracepcijskih metodah, ki so za vas najustreznejše, se morate pogovoriti z zdravnikom.
- Bruhanje in/ali driska ali druge prebavne motnje lahko vplivajo na absorpcijo peroralnih hormonskih kontraceptivov, kot so kontracepcijske tabletki, in lahko zmanjšajo njihovo učinkovitost. Zato se v primeru teh težav posvetujte z zdravnikom o drugi, primernejši metodi kontracepcije.
- Takoj povejte zdravniku ali farmacevtu, če med zdravljenjem z zdravilom Ofev zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči.

### Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Ofev ne smete dojiti, 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 dvakrat na dan 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. Priporočamo vam, da kapsule jemljete s hrano, torej med obrokom, tik pred njim ali takoj po njem. Kapsule ne smete odpreti ali drobiti (glejte poglavje 5).

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 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.**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom.

#### Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

*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
- glavobol

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

- vnetje trebušne slinavke
- vnetje debelega črevesa
- 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
- srčni infarkt
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v vašem urinu (proteinurija)

*Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*

- ledvična odpoved
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)

#### Druge kronične fibrozirajoče intrsticijske pljučne bolezni (ILD) s progresivnim fenotipom

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

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

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

- zmanjšanje telesne mase
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- krvavitev
- resne težave z jetri
- izpuščaj
- glavobol

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

- vnetje trebušne slinavke
- vnetje debelega črevesa
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- srbenje
- srčni infarkt
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v vašem urinu (proteinurija)

*Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*

- ledvična odpoved
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)

#### Intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-ILD)

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

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

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

- krvavitev
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- izguba apetita
- zmanjšanje telesne mase
- glavobol

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

- vnetje debelega črevesa
- resne težave z jetri
- ledvična odpoved
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- izpuščaji
- srbenje

*Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*

- srčni infarkt
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v vašem urinu (proteinurija)

### **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.

Če pridete v stik z vsebino kapsule, si takoj umijte roke z veliko vode (glejte poglavje 3).

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo 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) (glejte poglavje 2)
  - 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 pakiranj 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Nemčija

### Proizvajalec

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris  
Francija



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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
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 80 105-7870

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**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

**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. Je zdravilo, ki spada v razred t. i. zaviralcev tirozin kinaz, in se uporablja za zdravljenje idiopatske pljučne fibroze (IPF), drugih kroničnih fibrozirajočih intersticijskih pljučnih boleznih (ILD) s progresivnim fenotipom ter intersticijske pljučne bolezni, povezane s sistemsko sklerozo, (SSc-ILD) pri odraslih.

##### Idiopatska pljučna fibroza (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 nadaljnje brazgotinjenje in togost pljuč.

##### Druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (ILD) s progresivnim fenotipom

Poleg IPF obstajajo tudi druge bolezni, pri katerih se tkivo v vaših pljučih zadebeli, postane togo in sčasoma zabrazgotinjeno (pljučna fibroza), stanje pa se še naprej slabša (progresivni fenotip). Primeri teh bolezni so hipersenzitivni pnevmonitis, avtoimune ILD (npr. z revmatoidnim artritisom povezana ILD), idiopatska nespecifična intersticijska pljučnica, neklasificirana idiopatska intersticijska pljučnica in druge ILD. Zdravilo Ofev pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in togost pljuč.

##### Intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-ILD)

Sistemska skleroza (SSc), ki jo imenujemo tudi skleroderma, je redka kronična avtoimuna bolezen, ki prizadene vezivno tkivo v številnih delih telesa. SSc povzroča fibrozo (brazgotine in otrdelost) kože in drugih notranjih organov, na primer pljuč. Kadar fibroza prizadene pljuča, se bolezen imenuje intersticijska pljučna bolezen (ILD), zato se stanje imenuje SSc-ILD. Fibroza v pljučih zmanjša zmožnost prenosa kisika v krvni obtok in zmanjša se dihalna kapaciteta. Zdravilo Ofev pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in otrdevanje pljuč.

## 2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ofev

### Ne jemljite zdravila Ofev

- če ste noseči,
- 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 imeli težave z jetri,
- če imate ali ste imeli težave z ledvicami ali če je bila v vašem urinu zaznana povečana količina beljakovin,
- če imate ali ste imeli težave s krvavitvijo,
- če jemljete zdravila za redčenje krvi (kot so varfarin, fenprokumon ali heparin) za preprečevanje strjevanja krvi,
- če jemljete pirfenidon, saj to lahko poveča tveganje za pojav driske, siljenja na bruhanje, bruhanja in težav z jetri,
- če imate ali ste 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.
- če imate visok krvni tlak,
- če imate nenormalno visok krvni tlak v krvnih žilah pljuč (pljučna hipertenzija),
- če imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile.

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 imate kombinacijo hude bolečine ali krčev v želodcu, rdeče krvi v blatu ali driske, saj so to lahko simptomi vnetja črevesja zaradi nezadostne oskrbe s krvjo;
- 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;
- če se vam pojavijo modrice, krvavitev, zvišana telesna temperatura, utrujenost in zmedenost. To so lahko znaki poškodbe krvnih žil, ki jo imenujemo trombotična mikroangiopatija (TMA).

### 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.

#### Nosečnost

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

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Ofev morate opraviti test nosečnosti, da se prepričate, da niste noseči. O tem se posvetujte z zdravnikom.

#### Kontracepcija

- Ženske, ki bi lahko zanosile, morajo ob začetku jemanja zdravila Ofev, v obdobju jemanja zdravila Ofev in še vsaj 3 mesece po koncu zdravljenja uporabljati visokoučinkovito kontracepcijsko metodo, da preprečijo nosečnost.
- O kontracepcijskih metodah, ki so za vas najustreznejše, se morate pogovoriti z zdravnikom.
- Bruhanje in/ali driska ali druge prebavne motnje lahko vplivajo na absorpcijo peroralnih hormonskih kontraceptivov, kot so kontracepcijske tabletki, in lahko zmanjšajo njihovo učinkovitost. Zato se v primeru teh težav posvetujte z zdravnikom o drugi, primernejši metodi kontracepcije.
- Takoj povejte zdravniku ali farmacevtu, če med zdravljenjem z zdravilom Ofev zanosite ali menite, da bi lahko bili noseči.

#### Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Ofev ne smete dojiti, 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 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. Priporočamo vam, da kapsule jemljete s hrano, torej med obrokom, tik pred njim ali takoj po njem. Kapsule ne smete odpreti ali drobiti (glejte poglavje 5).

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.**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom.

#### Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

*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
- glavobol

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

- vnetje trebušne slinavke
- vnetje debelega črevesa
- 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
- srčni infarkt
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v vašem urinu (proteinurija)

*Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*

- ledvična odpoved
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)

#### Druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (ILD) s progresivnim fenotipom

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

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

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

- zmanjšanje telesne mase
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- krvavitev
- resne težave z jetri
- izpuščaj
- glavobol

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

- vnetje trebušne slinavke
- vnetje debelega črevesa
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- srbenje
- srčni infarkt
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v vašem urinu (proteinurija)

*Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*

- ledvična odpoved
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)

#### Intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-ILD)

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

- siljenje na bruhanje (navzea)

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

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

- krvavitev
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- izguba apetita
- zmanjšanje telesne mase
- glavobol

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

- vnetje debelega črevesa
- resne težave z jetri
- ledvična odpoved
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- izpuščaji
- srbenje

*Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)*

- srčni infarkt
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v vašem urinu (proteinurija)

### **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.

Če pridete v stik z vsebino kapsule, si takoj umijte roke z veliko vode (glejte poglavje 3).

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo 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) (glejte poglavje 2)
  - 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  
55216 Ingelheim am Rhein  
Nemčija

### Proizvajalec

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paris  
Francija

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
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 80 105-7870

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

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