

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ofev 25 mg lágy kapszula  
Ofev 100 mg lágy kapszula  
Ofev 150 mg lágy kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

### Ofev 25 mg lágy kapszula

25 mg nintedanibot tartalmaz lágy kapszulánként (eszilát formájában)

### Ismert hatású segédanyag

0,3 mg szójalecitint tartalmaz 25 mg-os lágy kapszulánként.

### Ofev 100 mg lágy kapszula

100 mg nintedanibot tartalmaz lágy kapszulánként (eszilát formájában)

### Ismert hatású segédanyag

1,2 mg szójalecitint tartalmaz 100 mg-os lágy kapszulánként.

### Ofev 150 mg lágy kapszula

150 mg nintedanibot tartalmaz lágy kapszulánként (eszilát formájában)

### Ismert hatású segédanyag

1,8 mg szójalecitint tartalmaz 150 mg-os lágy kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula (kapszula).

### Ofev 25 mg lágy kapszula

Az Ofev 25 mg lágy kapszula narancssárga színű, átlátszatlan, ovális, lágy zselatin kapszula (körülbelül 8 × 5 mm), egyik oldalán fekete „25”-ös számmal jelölve.

### Ofev 100 mg lágy kapszula

Az Ofev 100 mg lágy kapszula barack színű, átlátszatlan, hosszúkas, lágy zselatin kapszula (körülbelül 16 × 6 mm), egyik oldalán a Boehringer Ingelheim vállalat logójával és a „100”-as számmal jelölve.

### Ofev 150 mg lágy kapszula

Az Ofev 150 mg lágy kapszula barna színű, átlátszatlan, hosszúkas, lágy zselatin kapszula (körülbelül 18 × 7 mm), egyik oldalán a Boehringer Ingelheim vállalat logójával és a „150”-es számmal jelölve.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Ofev az idiopathiás pulmonalis fibrosis (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) kezelésére javallott felnőtteknél.

Az Ofev egyéb, progresszív, krónikus, fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek (interstitial lung disease, ILD) kezelésére is javallott felnőtteknél (lásd 5.1 pont).

Az Ofev a klinikailag jelentős mértékű, progresszív, fibrotizáló interstitialis tüdőbetegség (ILD) kezelésére javallott 6. és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Az Ofev a szisztémás sclerosissal társuló interstitialis tüdőbetegség (systemic sclerosis associated ILD, SSc-ILD) kezelésére javallott felnőtteknél, valamint 6 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél.

## 4.2 Adagolás és alkalmazás

Felnőttek: A kezelést olyan orvosnak kell elkezdenie, aki jártas a javallatokban szereplő betegségek terápiájában.

Gyermekek és serdülők: A kezelést kizárólag egy olyan multidiszciplináris csapat (orvosok, radiológusok, patológusok) bevonását követően szabad elkezdeni, akik jártasak a fibrotizáló interstitialis tüdőbetegség (ILD) diagnózisának felállításában és kezelésében.

### Adagolás

#### *Felnőttek*

- Idiopathiás pulmonalis fibrózis (IPF)
- Egyéb, progresszív fenotípusú krónikus fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek (ILD)
- Szisztémás sclerosissal társuló fibrotizáló interstitialis tüdőbetegség (SSc-ILD)

Az ajánlott dózis naponta kétszer 150 mg nintedanib, amit körülbelül 12 órás különbséggel kell bevenni.

Napi kétszer 100 mg-os dózis alkalmazása csak azoknál a betegeknél ajánlott, akik a napi kétszer 150 mg-os dózist nem tolerálják.

Egy dózis kihagyása esetén az alkalmazást a következő esedékes időpontban, az ajánlott dózissal kell folytatni. Ha kimaradt egy dózis, a betegnek nem szabad plusz dózist bevennie. A 300 mg-os ajánlott maximális napi dózist nem szabad túllépni.

#### *Dózismódosítások*

Az Ofev mellékhatásainak kezelése (lásd 4.4 és 4.8 pont) a tüneti kezeléson kívül – amennyiben alkalmazható – kiterjedhet a dózis csökkentésére és átmeneti felfüggesztésére, amíg az adott mellékhatás olyan fokúra nem mérséklődik, amely lehetővé teszi a terápia folytatását. Az Ofev-kezelés teljes dózissal (naponta kétszer 150 mg felnőtt betegeknél) vagy csökkentett dózissal (naponta kétszer 100 mg felnőtt betegeknél) kezdhető újra. Ha a felnőtt beteg nem tolerálja a napi kétszeri 100 mg-ot, akkor az Ofev-kezelést le kell állítani.

Ha a megfelelő szupportív ellátás ellenére (beleértve a hányáscsillapító kezelést) a hasmenés, hányinger és/vagy hányás tartósan fennáll, szükség lehet a dózis csökkentésére vagy a kezelés felfüggesztésére. Az Ofev-kezelés csökkentett dózissal (naponta kétszer 100 mg felnőtt betegeknél) vagy teljes dózissal (naponta kétszer 150 mg felnőtt betegeknél) kezdhető újra. A tüneti kezelés ellenére fennálló tartós, súlyos hasmenés, hányinger és/vagy hányás esetén az Ofev-kezelést abba kell hagyni (lásd 4.4 pont).

Ha a kezelést a glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT/ASAT) vagy a glutamát-piruvát-transzamináz (GPT/ALAT) szintjének a normál érték felső határának (upper limit of normal, ULN) 3-szorosát meghaladó mértékű emelkedése miatt szakítják meg, akkor az Ofev-kezelés a transzaminázszintek kiindulási értékre történt csökkenése után, csökkentett dózissal (napi kétszer 100 mg felnőtt betegeknél) vezethető be újra, ami a későbbiekben a teljes dózissal (napi kétszer 150 mg felnőtt betegeknél) emelhető (lásd 4.4 és 4.8 pont).

A gyermekeknél és serdülőknél megjelenő mellékhatások kezelésére vonatkozó specifikus dóziscsökkentési ajánlások az 1. táblázatban találhatók.

#### *6. és betöltött 18. életév közötti gyermekek és serdülők*

- Klinikailag jelentős mértékű, progresszív, fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek (ILD) kezelése
- Szisztémás sclerosissal társuló interstitialis tüdőbetegség (SSc-ILD) kezelése

A növekedést rendszeresen ellenőrizni kell, és javasolt évente képalkotó eljárással értékelni az epiphysis növekedési lemezének elváltozásait a nyitott epiphysisekkel rendelkező betegek esetében. Azoknál a betegeknél, akiknél a növekedési zavar jelei vagy az epiphysis növekedési lemezének elváltozásai alakulnak ki, fontolóra kell venni a kezelés megszakítását (lásd 4.4 és 4.8 pont). Rendszeresen, a fogfejlődés befejeződéséig legalább 6 havonta szájüregi fogászati vizsgálatot kell végezni (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Az Ofev 6. és betöltött 18. életév közötti gyermekek és serdülők számára ajánlott dózisa a beteg testtömege alapján kerül meghatározásra, és naponta kétszer, körülbelül 12 órás különbséggel kell alkalmazni (lásd 1. táblázat). A kezelés előrehaladtával a dózis a testtömegnek megfelelően módosítandó.

**1. táblázat: Az Ofev dózisára és csökkentett dózisára vonatkozó ajánlás milligrammban (mg) megadva, a testtömeg kilogrammban (kg) megadott értéke alapján 6. és betöltött 18. életév közötti gyermekek és serdülők esetében.**

| Testtömegtartomány                                                                                                                                                                                                                                             | Az Ofev dózisa                                                                     | Az Ofev csökkentett dózisa*                                                        |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 13,5**–22,9 kg                                                                                                                                                                                                                                                 | 50 mg (2 db 25 mg-os kapszula)<br>naponta kétszer                                  | 25 mg (1 db 25 mg-os kapszula)<br>naponta kétszer                                  |
| 23,0–33,4 kg                                                                                                                                                                                                                                                   | 75 mg (3 db 25 mg-os kapszula)<br>naponta kétszer                                  | 50 mg (2 db 25 mg-os kapszula)<br>naponta kétszer                                  |
| 33,5–57,4 kg                                                                                                                                                                                                                                                   | 100 mg (1 db 100 mg-os kapszula<br>vagy 4 db 25 mg-os kapszula)<br>naponta kétszer | 75 mg (3 db 25 mg-os kapszula)<br>naponta kétszer                                  |
| 57,5 kg és afölött                                                                                                                                                                                                                                             | 150 mg (1 db 150 mg-os kapszula<br>vagy 6 db 25 mg-os kapszula)<br>naponta kétszer | 100 mg (1 db 100 mg-os kapszula<br>vagy 4 db 25 mg-os kapszula) naponta<br>kétszer |
| *Csökkentett dózis javasolt enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A stádium) szenvedő gyermekek és serdülők számára, valamint a mellékhatások kezelésére ebben a populációban. A gyógyszer mellékhatások kezelésével kapcsolatos további információkért lásd fent. |                                                                                    |                                                                                    |
| **13,5 kg alatti testtömeg:<br>A kezelést meg kell szakítani abban az esetben, ha a beteg azt tapasztalja, hogy a testtömege 13,5 kg alá csökken.                                                                                                              |                                                                                    |                                                                                    |

### Különleges betegcsoportok

#### Idősek (≥ 65 évesek)

Idős betegeknél nem figyeltek meg különbségeket a biztonságosságban és a hatásosságban. Idős betegeknél az életkor alapján nincs szükség előzetes dózismódosításra. A 75 éves és idősebb betegek esetén nagyobb valószínűséggel válhat szükségessé dóziscsökkentés a mellékhatások kezelhetősége érdekében (lásd 5.2 pont).

#### Vesekárosodás

Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegek, illetve gyermekek és serdülők esetén nincs szükség a kezdő dózis módosítására. A nintedanib biztonságosságát, hatásosságát és farmakokinetikáját súlyos vesekárosodásban szenvedő felnőtt betegeknél, illetve gyermekeknél és serdülőknél (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) nem vizsgálták.

#### Májkárosodás

Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A stádium) szenvedő felnőtt betegeknél az Ofev ajánlott dózisa 100 mg naponta kétszer, körülbelül 12 órás különbséggel bevéve. Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A stádium) szenvedő gyermekeknél és serdülőknél csökkentett kezdő dózis javasolt (lásd 1. táblázat). Enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A stádium) szenvedő felnőtt betegeknél, illetve

gyermeknekél és serdülőknél a mellékhatások kezelése érdekében megfontolandó a kezelés megszakítása vagy leállítása.

A nintedanib biztonságosságát és hatásosságát nem vizsgálták Child–Pugh B és C stádiumú májkárosodásban szenvedő felnőtt, illetve gyermekek és serdülő betegeknél. Közepesen súlyos mértékű (Child–Pugh B stádium) és súlyos (Child–Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő felnőtt, illetve gyermek és serdülő betegek esetében az Ofev-kezelés nem ajánlott (lásd 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

A nintedanib biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb gyermek betegek esetében nem vizsgálták, ezért a 6 évesnél fiatalabb gyermekek nintedanibbal történő kezelése nem javasolt. A nintedanibot 13,5 kg-nál kisebb testtömegű betegek esetében nem vizsgálták, ezért alkalmazása ebben a betegcsoportban nem javasolt (lásd 5.1 pont).

#### Az alkalmazás módja

Az Ofev szájon át alkalmazandó. A kapszulát étkezés közben kell bevenni, vízzel egészben lenyelve, és nem szabad szétrágni. A kapszulát nem szabad felnyitni, illetve nem szabad összetörni (lásd 6.6 pont). Az Ofev kapszulák bevehetők kis mennyiségű (egy teáskanálnyi) hideg vagy szobahőmérsékletű puha étellel, mint amilyen az almaszósz vagy a csokoládépuding, és azokat rágás nélkül, azonnal le kell nyelni a kapszula sértetlenségének megőrzése érdekében.

### **4.3 Ellenjavallatok**

- Terhesség (lásd 4.6 pont);
- A nintedanibbal, földimogyoróval, illetve szójával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyaggal szembeni túlérzékenység.

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

#### Gastrointestinalis betegségek és tünetek

##### *Hasmenés*

A klinikai vizsgálatokban a hasmenés volt a leggyakoribb gastrointestinalis mellékhatás (lásd 4.8 pont). A legtöbb betegnél ez a mellékhatás enyhe vagy közepes intenzitású volt, és a kezelés első 3 hónapjában jelentkezett.

A forgalomba hozatalt követően súlyos, kiszáradást és elektrolitzavarokat okozó hasmenés eseteiről számoltak be. A betegeket már az első jelek észlelésekor megfelelő folyadékpótlással és hasmenés elleni gyógyszerekkel, például loperamiddal kell kezelni, és szükségessé válhat a dózis csökkentése vagy a kezelés megszakítása. Az Ofev-kezelés csökkentett dózissal vagy teljes dózissal kezdhető újra (lásd 4.2 pont). A tüneti kezelés ellenére fennálló tartós, súlyos hasmenés esetén az Ofev-kezelést abba kell hagyni.

##### *Hányinger és hányás*

A hányinger és a hányás gyakran jelentett gastrointestinalis mellékhatás volt (lásd 4.8 pont). A legtöbb olyan betegnél, akinél hányinger és hányás jelentkezett, a mellékhatás enyhe és közepes intenzitású volt. A klinikai vizsgálatokban a hányinger a betegek legfeljebb 2,1%-ánál vezetett az Ofev-kezelés abbahagyásához, míg a hányás miatt a betegeknek legfeljebb 1,4%-a hagyta abba az Ofev-kezelést.

Ha a megfelelő szupportív kezelés ellenére (beleértve a hányáscsillapító kezelést) a tünetek tartósan fennállnak, szükséges lehet a dózis csökkentése vagy a kezelés megszakítása. A kezelés csökkentett dózissal vagy teljes dózissal kezdhető újra (lásd 4.2 pont: Dózismódosítások). Abban az esetben, ha továbbra is fennállnak a súlyos tünetek, az Ofev-kezelést abba kell hagyni.

#### Májműködés

Az Ofev biztonságosságát és hatásosságát közepes (Child–Pugh B stádium) vagy súlyos (Child–Pugh C stádium) fokú májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Az Ofev-kezelés ilyen betegeknél ezért nem javasolt (lásd 4.2 pont). A nagyobb mértékű expozíció miatt enyhe (Child–Pugh A stádium) májkárosodásban szenvedő betegeknél nagyobb lehet a mellékhatások

kockázata. Enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A stádium) szenvedő felnőtt betegeket az Ofev csökkentett dóziséval kell kezelni (lásd 4.2 és 5.2 pont).

Gyógyszerindukálta májkárosodás eseteit figyelték meg nintedanib-kezelés során, beleértve a súlyos, fatális kimenetelű májkárosodást. A hepatikus események többsége a kezelés első három hónapjában jelentkezik. Ezért szükséges a transzamináz- és a bilirubin-szintek ellenőrzése az Ofev-kezelés megkezdése előtt, majd a kezelés első hónapjában. A betegek ellenőrzése az ezt követő két hónapban rendszeres időközönként, majd pedig bizonyos időközönként (például a beteg kontrollvizsgálatakor), illetve klinikailag indokolt esetben szükséges.

A májenzimszintek (GOT [ASAT], GPT [ALAT], az alkalikusfoszfatáz- [ALP-] szint a vérben, a gamma-glutamil-transzferáz [GGT], lásd 4.8 pont) és a bilirubin szintjének megemelkedése az esetek többségében a dózis csökkentésekor vagy a kezelés megszakításakor reverzibilis volt. Ha az ULN (normál érték felső határának) 3-szorosát meghaladó mértékben emelkedett transzaminázszinteket (GOT vagy GPT) mérnek, ajánlott a dózis csökkentése vagy az Ofev-vel végzett kezelés felfüggesztése, és a beteget szorosan ellenőrizni kell. Amint a transzaminázszintek a kiindulási értékekre csökkentek, az Ofev-kezelés újratekinthető teljes dózissal vagy csökkentett dózissal, amely a későbbiekben a teljes dózissra emelhető (lásd 4.2 pont: Dózismódosítások). Amennyiben bármelyik emelkedett májfunkciós vizsgálati eredmény májkárosodás okozta klinikai tünetekkel vagy panaszokkal, például sárgasággal jár, az Ofev-kezelést végleg abba kell hagyni. Vizsgálni kell a májenzimszintek emelkedésének egyéb okait.

Az alacsony testtömegű (< 65 kg) felnőtt betegeknél, ázsiai betegeknél és nőbetegeknél magasabb az emelkedett májenzimszintek kialakulásának kockázata. A nintedanib-expozíció lineárisan emelkedik a beteg életkorával, ami szintén a májenzimszint-emelkedések kialakulásának magasabb kockázatát eredményezheti (lásd 5.2 pont). Azoknál a betegeknél, akiknél ezen kockázati tényezők fennállnak, szoros ellenőrzés javasolt.

#### Veseműködés

A nintedanib alkalmazása kapcsán vesekárosodás vagy veseelégtelenség eseteiről számoltak be, amelyek néhány esetben halálos kimenetelűek voltak (lásd 4.8 pont).

A nintedanib-kezelés alatt monitorozni kell a betegeket, különös figyelmet fordítva azokra, akiknél fennállnak a vesekárosodás vagy veseelégtelenség kockázati tényezői. Vesekárosodás vagy veseelégtelenség esetén megfontolandó a terápia módosítása (lásd 4.2 pont: Dózismódosítások).

#### Vérzés

A vascularis endothelialis növekedési faktor receptorának (vascular endothelial growth factor receptor, VEGFR) gátlása fokozott vérzési kockázattal járhat.

Azokat a betegeket, akiknél ismert fennállt a vérzés kockázata – beleértve az öröklött vérzési hajlammal rendelkező betegeket vagy teljes dózisban antikoaguláns kezelésben részesülő betegeket –, nem vonták be a klinikai vizsgálatokba. A forgalomba hozatalt követő időszakban nem súlyos és súlyos vérzéses eseményekről számoltak be, amelyek némelyike halálos kimenetelű volt (köztük olyan betegeknél, akik véralvadásgátló terápiában részesültek, és olyan betegeknél is, akik nem kaptak ilyen kezelést, vagy olyan egyéb gyógyszereket alkalmaztak, amelyek vérzést okozhatnak). Ezért ezek a betegek csak akkor kezelhetők Ofev-vel, ha a várt előny felülmúlja a lehetséges kockázatot.

#### Artériás thromboemboliás események

A közelmúltban myocardialis infarctuson vagy stroke-on átesett betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból.

Felnőtt betegekkkel végzett klinikai vizsgálatokban artériás thromboemboliás eseményről ritkán számoltak be (Ofev esetén 2,5%, a placebo esetén 0,7% az INPULSIS vizsgálatban; Ofev esetén 0,9%, a placebo esetén 0,9% az INBUILD vizsgálatban; a SENCIS vizsgálatban Ofev esetén 0,7%, a placebo esetén 0,7%). Az INPULSIS vizsgálatokban a betegek nagyobb százalékánál jelentkezett myocardialis infarctus az Ofev-csoportban (1,6%), mint a placebocsoportban (0,5%), míg az ischaemiás szívbetegséget jelző mellékhatások előfordulása kiegyensúlyozott volt az Ofev- és a placebocsoportban. Az INBUILD vizsgálatban myocardialis infarctus alacsony gyakorisággal fordult elő: Ofev-nél 0,9%, a placebónál 0,9%. A SENCIS vizsgálatban myocardialis infarktus alacsony

gyakorisággal fordult elő a placebóval kezelt csoportban (0,7%), az Ofev-vel kezelt csoportban pedig nem fordult elő.

A magasabb cardiovascularis kockázatnak – az ismert koszorúér-betegséget is beleértve – kitett betegek kezelése során elővigyázatosság szükséges. Azoknál a betegeknél, akiknél akut myocardialis ischaemia okozta tünetek, illetve panaszok alakulnak ki, megfontolandó a kezelés megszakítása.

#### Aneurysma és arteriadiisectio

A VEGF-jelútgátlók alkalmazása a hypertoniás és a nem magas vérnyomású betegeknél egyaránt aneurysmák és/vagy arteriadiisectiók kialakulását segítheti elő. Az Ofev-kezelés megkezdése előtt ezt a kockázatot gondosan mérlegelni kell az olyan rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, mint hypertonia vagy a kórtörténetben előforduló aneurysma.

#### Vénás thromboembolia

A klinikai vizsgálatokban nem figyelték meg a vénás thromboembolia fokozottabb kockázatát a nintedanibbal kezelt betegeknél. A nintedanib hatásmechanizmusából eredően fokozott lehet a betegeknél a thromboemboliás események kockázata.

#### Gastrointestinalis perforációk és ischaemiás colitis

Felnőtt betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban azoknak a betegeknél az aránya, akiknél perforatio alakult ki, legfeljebb 0,3% volt mindkét kezelési csoportban. A nintedanib hatásmechanizmusából eredően magasabb lehet a betegeknél a gastrointestinalis perforatio kockázata. A forgalomba hozatalt követően gastrointestinalis perforatio és ischaemiás colitis eseteiről számoltak be, amelyek egy része halálos kimenetelű volt. Olyan betegek kezelésekor, akik korábban hasi műtéten estek át, a kórelőzményükben pepticus fekély vagy diverticulosis szerepel, illetve egyidejűleg kortikoszteroidokat vagy NSAID-okat alkalmaznak, különös óvatossággal kell eljárni. Ezért hasi műtétek után az Ofev-kezelés megkezdésével legalább 4 hetet várni kell. Azoknál a betegeknél, akiknél gastrointestinalis perforatio vagy ischaemiás colitis alakul ki, végleg le kell állítani az Ofev-kezelést. Kivételes esetben az Ofev-kezelés az ischaemiás colitis teljes megszűnését követően, illetve a beteg állapotának és egyéb kockázati tényezőinek gondos felmérésével újra bevezethető.

#### Nephrosisnak megfelelő tartományba eső proteinuria és thromboticus microangiopathia

Nagyon kevés olyan esetet jelentettek a forgalomba hozatalt követően, amelyben a proteinuria nephrosisnak megfelelő tartományba esett, vesefunkció-károsodással vagy anélkül. Az egyedi esetek szövettani eredményei megfeleltek a glomerularis microangiopathiának, vesethrombosissal vagy a nélkül. Az Ofev-kezelés megszakítását követően a tünetek megszűntek, néhány esetben a proteinuria megmaradt. Azoknál a betegeknél, akiknél a nephrosis szindróma jelei vagy tünetek alakulnak ki, megfontolandó a kezelés megszakítása.

A VEGF- (vascular endothelial growth factor) jelútgátlók alkalmazása thromboticus microangiopathiával (TMA) társul, a nintedanib alkalmazásakor is jelentettek néhány esetet. Ha nintedanibot kapó betegnél TMA-ra utaló laboratóriumi vagy klinikai jelet találnak, akkor a nintedanib-kezelést abba kell hagyni, és a TMA-t alaposan ki kell vizsgálni.

#### Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES)

Forgalomba hozatalt követően a posterior reverzibilis encephalopathia szindróma (PRES) néhány esetét jelentették.

A PRES fejfájással, hypertensióval, látászavarokkal, görcsrohamokkal, letargiával, zavartsággal és más vizuális és neurológiai zavarokkal járó (mágneses rezonanciás képalkotó eljárással alátámasztott) neurológiai betegség, és halálos kimenetelű is lehet. PRES-t jelentettek más VEGF-gátlók alkalmazása esetén is.

Feltételezett PRES esetében a nintedanib-kezelést fel kell függeszteni. A nintedanibbal végzett kezelés újraindításával kapcsolatban nincsenek adatok olyan betegek esetében, akiknél korábban PRES lépett fel, ezért a kezelőorvos erre vonatkozó javaslatait kell követni.

#### Hypertonia

Az Ofev alkalmazása emelheti a vérnyomást. A szisztémás vérnyomást rendszeres időközönként, illetve amikor klinikailag indokolt, mérni kell.

### Pulmonalis hypertonia

A pulmonalis hypertóniában szenvedő betegek esetében az Ofev alkalmazásával kapcsolatban kevés adat áll rendelkezésre.

A jelentős mértékű pulmonalis hypertóniában szenvedő betegeket (szívindex  $\leq 2$  l/perc/m<sup>2</sup> vagy parenteralis epoprostenol/treprostinil terápiában részesülőket vagy szignifikáns jobbszívfél-elégtelenségben szenvedőket) kizárták az INBUILD és a SENSICIS vizsgálatokból.

A súlyos pulmonalis hypertóniában szenvedő betegek nem kezelhetők Ofev-vel. Az enyhe vagy közepesen súlyos pulmonalis hypertóniás betegeket javasolt szoros megfigyelés alatt tartani.

### A sebgyógyulással kapcsolatos szövődmények

A klinikai vizsgálatokban nem észleltek gyakoribb elhúzódó sebgyógyulást. A nintedanib hatásmechanizmusából eredően károsan befolyásolhatja a sebgyógyulást. A nintedanibnak kifejezetten a sebgyógyulásra gyakorolt hatásait értékelő vizsgálatokat nem végeztek. Az Ofev-kezelést ezért kizárólag a megfelelő sebgyógyulás klinikai megítélése alapján szabad megkezdeni, illetve – a gyógyszer perioperatív megszakítása esetén – újrakezdeni.

### Együttes alkalmazás pirfenidonnal

Egy dedikált farmakokinetikai vizsgálatban a nintedanib és a pirfenidon egyidejű alkalmazását vizsgálták IPF-es betegeknél. Ezen eredmények alapján nincs bizonyíték számottevő farmakokinetikai gyógyszerkölcsonhatásra a kombinációban alkalmazott nintedanib és pirfenidon között (lásd 5.2 pont). Mivel a két gyógyszer biztonságossági profilja hasonló, additív mellékhatások, köztük a gastrointestinalis, valamint hepaticus nemkívánatos események várhatóak. A pirfenidonnal végzett egyidejű kezelés előny-kockázat mérlege nem került megállapításra.

### A QT-intervallumra gyakorolt hatás

A klinikai vizsgálati programban nem figyeltek meg a QT-intervallum megnyúlására utaló jelet a nintedanib esetében (lásd 5.1 pont). Mivel néhány egyéb tirozin-kináz-inhibitorról ismert, hogy befolyásolja a QT-intervallumot, óvatosan kell eljárni a nintedanib alkalmazásakor olyan betegeknél, akiknél a QTc-intervallum megnyúlása fordulhat elő.

### Allergiás reakció

A táplálékkal bevitt szójakészítményekről ismert, hogy szójára allergiás személyeknél allergiás reakciókat, köztük súlyos anaphylaxiát okoznak (lásd 4.3 pont). A földimogyoró-fehérjével szemben ismert allergiás betegeknél a szójakészítményekkel szembeni súlyos reakciók fokozottabb kockázata áll fenn.

### Gyermekek és serdülők

A nintedanib gyermekek és serdülők esetén történő alkalmazását tekintve az adatok a fibrotizáló interstitialis tüdőbetegség csak egy kis alcsoportjára korlátozódnak (lásd 5.1 pont). Ez az alcsoport nem fedi le teljesen a progresszív interstitialis tüdőbetegséggel összefüggő összes etiológiát gyermekek és serdülők esetén.

Gyermekek és serdülők esetén nagyobb a bizonytalanság a kezelésből származó előny mértékét tekintve, mint felnőttek esetén.

A felnőttekre vonatkozó fenti óvintézkedéseket gyermekek és serdülők esetében is követni kell.

A kifejezetten gyermekekre és serdülőkre vonatkozó dóziscsökkentési ajánlások az 1. táblázatban találhatók.

A gyermekekre és serdülőkre vonatkozó sajátosságok alább olvashatók:

### *Csontfejlődés és növekedés*

Az epiphysis növekedési lemezének reverzibilis elváltozásait figyelték meg a preklinikai vizsgálatokban (lásd 5.3 pont). A gyermekgyógyászati vizsgálatban nem figyelték meg a növekedési ütem szignifikáns csökkenését a nintedanib-kezelés ideje alatt. Mindazonáltal, gyermekek és serdülők

esetén hosszú távú biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre.

A növekedést rendszeresen ellenőrizni kell, és javasolt évente képalkotó eljárással értékelni az epiphysis növekedési lemezének elváltozásait a nyitott epiphysisekkel rendelkező betegek esetében. Azoknál a betegeknél, akiknél a növekedési zavar vagy az epiphysealis növekedési lemez elváltozásainak jelei kialakulnak, megfontolandó a kezelés megszakítása.

#### *Fogfejlődési rendellenességek*

Fogfejlődési rendellenességeket figyeltek meg a preklinikai vizsgálatokban (lásd 5.3 pont). A gyermekgyógyászati vizsgálatban nem igazolták a fogfejlődési rendellenességek kockázatát. Óvintézkedésként rendszeresen, legalább 6 havonta a fogfejlődés befejeződéséig szájüregi fogászati vizsgálatot kell végezni.

### **4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók**

#### P-glikoprotein (P-gp)

A nintedanib a P-gp szubsztrátja (lásd 5.2 pont). A potens P-gp-gátló ketokonazollal együtt történő alkalmazás a nintedanib-expozíciót az AUC alapján 1,61-szorosára, a  $C_{max}$  alapján pedig 1,83-szorosára növelte egy célzott gyógyszerinterakciós vizsgálatban. A potens P-gp-induktor rifampicinnel végzett gyógyszerinterakciós vizsgálatban a nintedanib-expozíció a rifampicinnel együtt történő alkalmazáskor az AUC alapján 50,3%-ra, a  $C_{max}$  alapján pedig 60,3%-ra csökkent a nintedanib önmagában történő alkalmazásához képest. Ofev-vel együtt adva a potens P-gp-gátlók (például ketokonazol, eritomicin vagy ciklosporin) megnövelhetik a nintedanib-expozíciót. Ilyen esetekben a betegeknél szorosan ellenőrizni kell a nintedanibbal szembeni toleranciát. A mellékhatások kezelése az Ofev-kezelés megszakítását, dóziscsökkentést vagy a terápia abbahagyását teheti szükségessé (lásd 4.2 pont).

A potens P-gp-induktorok (például rifampicin, karbamazepin, fenitoin és a közönséges orbáncfű) csökkenthetik a nintedanib-expozíciót. Mérlegelendő másik együttesen alkalmazott gyógyszer választása, amely nem vagy csak minimális mértékben rendelkezik P-gp-indukciós potenciállal.

#### Citokróm- (CYP-) --enzimek

A nintedanib biotranszformációjáért csak kismértékben felelősek a CYP-enzimek. A nintedanib és metabolitjai – a BIBF 1202 szabad sav molekuláris és glükuronidja, a BIBF 1202 glükuronid – preklinikai vizsgálatokban nem gátolták vagy indukálták a CYP-enzimeket (lásd 5.2 pont). A nintedanibbal a CYP-metabolizmus alapján fellépő gyógyszerinterakciók valószínűsége ezért alacsonynak tekinthető.

#### Együttes alkalmazás más gyógyszerekkel

A nintedanib orális hormonális fogamzásgátlókkal való együttes alkalmazása nem befolyásolta jelentős mértékben az orális hormonális fogamzásgátlók farmakokinetikai tulajdonságait (lásd 5.2 pont).

A nintedanib együttes alkalmazása bozentánnal nem okozott változást a nintedanib farmakokinetikájában (lásd 5.2 pont).

#### Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

#### Fogamzóképes nők/fogamzásgátlás

A nintedanib emberben magzati károsodást okozhat (lásd 5.3 pont), ezért fel kell hívni a fogamzóképes nők figyelmét arra, hogy az Ofev-kezelés alatt ne essenek teherbe, és hogy az Ofev-kezelés kezdetekor, alatt és az Ofev utolsó dózisát követően legalább 3 hónapig nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk. A nintedanib nem befolyásolta jelentősen az etinilösztadiol és a levonorgesztrel plazmaexpozícióját (lásd 5.2 pont). Az orális hormonális fogamzásgátlók hatásosságát ronthatja a hányás és/vagy a hasmenés, vagy egyéb olyan

állapotok, amelyek befolyásolhatják a felszívódást. Azon nőknek, akik orális hormonális fogamzásgátlást alkalmaznak és ilyen állapotokat tapasztalnak, azt kell tanácsolni, hogy alkalmazzanak egy alternatív, nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert.

#### Terhesség

Az Ofev terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ, de állatokon végzett preklinikai vizsgálatok a hatóanyag reprodukzív toxicitását igazolták (lásd 5.3 pont). Mivel a nintedanib emberben is magzati károsodást okozhat, terhesség alatt tilos alkalmazni (lásd 4.3 pont), és terhességi tesztet kell végezni az Ofev-kezelés megkezdése előtt, valamint szükség esetén a kezelés során.

A nőbetegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy amennyiben az Ofev-terápia alatt teherbe esnek, tájékoztassák kezelőorvosukat vagy gyógyszerészüket.

Ha a beteg teherbe esik, miközben az Ofev-et kapja, a kezelést le kell állítani, és tájékoztatni kell a beteget a lehetséges magzati kockázatról.

#### Szoptatás

A nintedanib, illetve metabolitjainak humán anyatejbe történő kiválasztódásáról nincs információ. Preklinikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a nintedanib és metabolitjai kis mennyiségben (a beadott dózis  $\leq 0,5\%$ -a) kiválasztódnak laktáló patkányok tejébe. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni. Az Ofev alkalmazásának ideje alatt a szoptatást fel kell függeszteni.

#### Termékenység

Preklinikai vizsgálatok során nem igazoltak a hím állatok termékenységére gyakorolt hatást (lásd 5.3 pont). Szubkrónikus és krónikus toxicitási vizsgálatok alapján nincs bizonyíték arra, hogy a nőstény patkányok termékenysége károsodna a napi kétszer 150 mg-os ajánlott maximális humán dózisnak (maximum recommended human dose, MRHD) megfelelő mértékű szisztémás expozíció mellett (lásd 5.3 pont).

### **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Ofev kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy legyenek óvatosak, ha az Ofev-kezelés alatt gépjárművet vezetnek vagy gépeket kezelnek.

### **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

#### A biztonságossági profil összefoglalása

A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követően a nintedanib alkalmazásával járó, leggyakrabban jelentett mellékhatások közé tartozott a hasmenés, a hányinger és a hányás, a hasi fájdalom, a csökkent étvágy, a testtömegcsökkenés és a májenzimszintek emelkedése.

A kiválasztott mellékhatások ellátását illetően lásd a 4.4 pontot.

#### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A 2. táblázat adja meg a mellékhatások MedDRA szervrendszerenkénti (System Organ Class – SOC) összefoglalását és a gyakorisági kategóriákat az alábbi konvenció alapján: nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ); gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); ritka ( $\geq 1/10\,000 - < 1/1000$ ); nagyon ritka ( $< 1/10\,000$ ), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**2. táblázat: A mellékhatások összefoglalása gyakorisági kategóriánként**

| Szervrendszer<br>előnyben részesített kifejezés                | Gyakoriság                            |                                                                     |                                                                         |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
|                                                                | Idiopathiás<br>pulmonalis<br>fibrosis | Egyéb,<br>progresszív<br>fenotípusú,<br>krónikus<br>fibrotizáló ILD | Szisztémás<br>sclerosissal<br>társuló<br>interstitialis<br>tüdőbetegség |
| <b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b> |                                       |                                                                     |                                                                         |
| Thrombocytopenia                                               | Nem gyakori                           | Nem gyakori                                                         | Nem gyakori                                                             |
| <b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>       |                                       |                                                                     |                                                                         |
| Testtömegcsökkenés                                             | Gyakori                               | Gyakori                                                             | Gyakori                                                                 |
| Csökkent étvágy                                                | Gyakori                               | Nagyon gyakori                                                      | Gyakori                                                                 |
| Dehydratio                                                     | Nem gyakori                           | Nem gyakori                                                         | Nem ismert                                                              |
| <b>Idegrendszeri betegségek és tünetek</b>                     |                                       |                                                                     |                                                                         |
| Fejfájás                                                       | Gyakori                               | Gyakori                                                             | Gyakori                                                                 |
| Posterior reverzibilis encephalopathia szindróma               | Nem ismert                            | Nem ismert                                                          | Nem ismert                                                              |
| <b>Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek</b>         |                                       |                                                                     |                                                                         |
| Myocardialis infarctus                                         | Nem gyakori                           | Nem gyakori                                                         | Nem ismert                                                              |
| <b>Érbetegségek és tünetek</b>                                 |                                       |                                                                     |                                                                         |
| Vérzés (lásd 4.4 pont)                                         | Gyakori                               | Gyakori                                                             | Gyakori                                                                 |
| Hypertonia                                                     | Nem gyakori                           | Gyakori                                                             | Gyakori                                                                 |
| Aneurysma és arteriadissectio                                  | Nem ismert                            | Nem ismert                                                          | Nem ismert                                                              |
| <b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>                  |                                       |                                                                     |                                                                         |
| Hasmenés                                                       | Nagyon gyakori                        | Nagyon gyakori                                                      | Nagyon gyakori                                                          |
| Hányinger                                                      | Nagyon gyakori                        | Nagyon gyakori                                                      | Nagyon gyakori                                                          |
| Hasi fájdalom                                                  | Nagyon gyakori                        | Nagyon gyakori                                                      | Nagyon gyakori                                                          |
| Hányás                                                         | Gyakori                               | Nagyon gyakori                                                      | Nagyon gyakori                                                          |
| Pancreatitis                                                   | Nem gyakori                           | Nem gyakori                                                         | Nem ismert                                                              |
| Colitis                                                        | Nem gyakori                           | Nem gyakori                                                         | Nem gyakori                                                             |
| <b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>                  |                                       |                                                                     |                                                                         |
| Gyógyszerindukált májkárosodás                                 | Nem gyakori                           | Gyakori                                                             | Nem gyakori                                                             |
| Emelkedett májenzimszintek                                     | Nagyon gyakori                        | Nagyon gyakori                                                      | Nagyon gyakori                                                          |
| Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz (GPT vagy ALAT)       | Gyakori                               | Nagyon gyakori                                                      | Gyakori                                                                 |
| Emelkedett glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT vagy ASAT)    | Gyakori                               | Gyakori                                                             | Gyakori                                                                 |
| Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (GGT)                    | Gyakori                               | Gyakori                                                             | Gyakori                                                                 |
| Hyperbilirubinaemia                                            | Nem gyakori                           | Nem gyakori                                                         | Nem ismert                                                              |
| Emelkedett alkalikusfoszfátáz- (ALP-) szint a vérben           | Nem gyakori                           | Gyakori                                                             | Gyakori                                                                 |
| <b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>      |                                       |                                                                     |                                                                         |
| Kiütés                                                         | Gyakori                               | Gyakori                                                             | Nem gyakori                                                             |
| Viszketés                                                      | Nem gyakori                           | Nem gyakori                                                         | Nem gyakori                                                             |
| Alopecia                                                       | Nem gyakori                           | Nem gyakori                                                         | Nem ismert                                                              |
| <b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>                  |                                       |                                                                     |                                                                         |
| Veseelégtelenség (lásd 4.4 pont)                               | Nem ismert                            | Nem ismert                                                          | Nem gyakori                                                             |
| Proteinuria                                                    | Nem gyakori                           | Nem gyakori                                                         | Nem ismert                                                              |

#### Kiválasztott mellékhatások leírása

##### *Hasmenés*

A klinikai vizsgálatokban (lásd 5.1 pont) a hasmenés volt a leggyakrabban jelentett emésztőrendszeri mellékhatás. A legtöbb beteg esetében a mellékhatás enyhe vagy közepes intenzitású volt. A hasmenést tapasztaló betegek több mint kétharmada arról számolt be, hogy az első hasmenés már a

kezelés első három hónapjában jelentkezett. A legtöbb beteg esetében az eseményeket hasmenés elleni terápiával, dóziscsökkentéssel vagy a kezelés megszakításával kezelték (lásd 4.4 pont). A klinikai vizsgálatokban jelentett hasmenéses események áttekintését a 3. táblázat tartalmazza:

### 3. táblázat: Hasmenés a klinikai vizsgálatok 52 hete alatt

|                                             | INPULSIS |       | INBUILD |       | SENSCIS |       |
|---------------------------------------------|----------|-------|---------|-------|---------|-------|
|                                             | Placebo  | Ofev  | Placebo | Ofev  | Placebo | Ofev  |
| Hasmenés                                    | 18,4%    | 62,4% | 23,9%   | 66,9% | 31,6%   | 75,7% |
| Súlyos hasmenés                             | 0,5%     | 3,3%  | 0,9%    | 2,4%  | 1,0%    | 4,2%  |
| Az Ofev dóziscsökkentéséhez vezető hasmenés | 0%       | 10,7% | 0,9%    | 16,0% | 1,0%    | 22,2% |
| Az Ofev leállításához vezető hasmenés       | 0,2%     | 4,4%  | 0,3%    | 5,7%  | 0,3%    | 6,9%  |

#### Emelkedett májenzimszintek

Az INPULSIS vizsgálatokban az Ofev-vel kezelt betegek 13,6%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 2,6%-ánál számoltak be a májenzimszintek emelkedéséről (lásd 4.4 pont). Az INBUILD vizsgálatban az Ofev-vel kezelt betegek 22,6%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 5,7%-ánál számoltak be a májenzimszintek emelkedéséről. A SENSISCIS vizsgálatban az Ofev-vel kezelt betegek 13,2%-ánál, míg a placebóval kezelt betegek 3,1%-ánál számoltak be a májenzimszintek emelkedéséről. A májenzimszintek emelkedése reverzibilis volt, és nem járt klinikailag megnyilvánuló májbetegséggel. A különleges betegcsoportokra vonatkozó további információkat, valamint a hasmenés és a májenzimszint-emelkedés esetére javasolt intézkedéseket és dózismódosításokat illetően lásd még a 4.4, illetve a 4.2 pontot.

#### Vérzés

A klinikai vizsgálatokban a vérzések gyakorisága enyhén magasabb volt az Ofev-vel kezelt betegekénél, vagy hasonló volt a kezelési karok között (Ofev: 10,3% szemben a placebóval: 7,8% az INPULSIS; Ofev: 11,1% szemben a placebóval: 12,7% az INBUILD; Ofev: 11,1% szemben a placebóval: 8,3% a SENSISCIS vizsgálatban). A leggyakrabban jelentett vérzéses esemény a nem súlyos epistaxis volt. A súlyos vérzéses események gyakorisága alacsony volt a két kezelési csoportban (Ofev: 1,3% szemben a placebóval: 1,4% az INPULSIS; Ofev: 0,9% szemben a placebóval: 1,5% az INBUILD; Ofev: 1,4% szemben a placebóval: 0,7% a SENSISCIS vizsgálatban).

A forgalomba hozatalt követő események között előfordultak többek között emésztőrendszeri, légzőszervi és központi idegrendszeri szervrendszereket érintő események, amelyek közül a leggyakoribbak az emésztőrendszeri események voltak (lásd 4.4 pont).

#### Proteinuria

A klinikai vizsgálatokban a proteinuria gyakorisága alacsony volt, és hasonló gyakoriságú a kezelési karok között (Ofev: 0,8% szemben a placebóval: 0,5% az INPULSIS vizsgálatban; Ofev: 1,5% szemben a placebóval: 1,8% az INBUILD vizsgálatban; Ofev: 1,0% szemben a placebóval: 0,0% a SENSISCIS vizsgálatban). Nephrosis szindrómát nem jelentettek a klinikai vizsgálatokban. A forgalomba hozatalt követően nagyon kevés olyan esetet jelentettek, amelyben a proteinuria a nephrosisnak megfelelő tartományba esett, vesefunkció-károsodással vagy anélkül. Az egyedi esetek szövettani eredményei megfeleltek a glomerularis microangiopathiának, vesethrombosissal vagy anélkül. Az Ofev-kezelés megszakítását követően a tünetek megszűntek, néhány esetben a proteinuria megmaradt. Azoknál a betegekénél, akiknél a nephrosis szindróma jelei vagy tünetei alakulnak ki, megfontolandó a kezelés megszakítása (lásd 4.4 pont).

#### Gyermekek és serdülők

A nintedanib biztonságosságára vonatkozóan korlátozottan állnak rendelkezésre adatok a gyermek- és serdülőkorú betegpopulációban.

Összesen 39, 6. és betöltött 18. életév közötti beteget kezeltek nintedanibbal egy 24 hetes, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban, majd azt követően egy változó időtartamú

nyílt vizsgálatban (lásd 5.1 pont). Összhangban az IPF-ben, egyéb progresszív fenotípusú, krónikus fibrotizáló ILD-ben és SSc-ILD-ben szenvedő felnőtteknél tapasztalt biztonságossági profillal, a nintedanibbal kapcsolatban leggyakrabban jelentett mellékhatások a placebokontrollos időszakban a hasmenés (38,5%), a hányás (26,9%), a hányinger (19,2%), a hasi fájdalom (19,2%) és a fejfájás (11,5%) voltak.

A nintedanibbal kapcsolatban a placebokontrollos időszakban jelentett máj- és epebetegségek, illetve tünetek a májkárosodás (3,8%) és az emelkedett májfunkciós értékek (3,8%) voltak. Az adatok korlátozottsága miatt bizonytalan, hogy a gyógyszerindukált májkárosodás kockázata hasonló-e gyermekeknél és serdülőknél a felnőtteknél tapasztaltnak (lásd 4.4 pont).

A preklinikai vizsgálatok eredményei alapján a gyermekeknél és serdülőknél végzett vizsgálatok során lehetséges kockázatként monitorozták a csontokat, a növekedést és a fogfejlődést (lásd 4.2, 4.4 és 5.3 pont).

Azon betegek százalékos aránya, akiknél az epiphysis-fugák (növekedési régió) patológiás eltérései alakultak ki a kezeléssel összefüggésben: az érték hasonló volt a különböző kezelési csoportokban a 24. héten (7,7% mindkét kezelési csoportban). Az 52. hétig azon betegek százalékos aránya, akiknél patológiás eltérések jelentkeztek, 11,5% volt a nintedanib/nintedanib- és 15,4% a placebo/nintedanib-csoportban.

Azon betegek százalékos aránya, akiknél a fogászati vizsgálat vagy képalkotás során a kezeléssel összefüggő patológiás eltéréseket észleltek 46,2% volt a nintedanib-csoportban és 38,5% a placebocsoportban a 24. hétig tartó időszakban. Az 52. hétig patológiás vizsgálati eredményekkel rendelkező betegek százalékos aránya 50,0% volt nintedanib/nintedanib esetén és 46,2% placebo/nintedanib esetén.

Gyermekek és serdülők esetén hosszú távú biztonságossági adatok nem állnak rendelkezésre. A növekedésre, fogfejlődésre, pubertásra és májkárosodás kialakulásának kockázatára gyakorolt potenciális hatás bizonytalan.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## **4.9 Túlادagolás**

Az Ofev túlادagolására nincs specifikus antidotum vagy kezelés. Az onkológiai program keretén belül két betegnél történt túlادagolás maximálisan napi kétszer 600 mg-mal, legfeljebb nyolc napig. A megfigyelt mellékhatások megfeleltek a nintedanib ismert biztonságossági profiljának, vagyis a májenzimszintek emelkedése és gastrointestinalis tünetek léptek fel. Mindkét beteg felépült ezekből a mellékhatásokból. Az INPULSIS vizsgálatokban egy beteg kapott véletlenül napi 600 mg-os dózist összesen 21 napon át. Nem súlyos mellékhatás (nasopharyngitis) jelentkezett, amely elmúlt a hibás adagolás időszakában anélkül, hogy eközben más jelentett esemény bekövetkezett volna. Túlادagolás esetén a kezelést meg kell szakítani, és szükség szerint általános szupportív kezelést kell kezdeni.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, proteinkináz-inhibitorok, ATC-kód: L01EX09

#### Hatásmechanizmus

A nintedanib egy kismolekulájú tirozinkináz-inhibitor, ami gátolja többek között a

thrombocytaderetű növekedési faktor receptorának (platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)  $\alpha$  és  $\beta$  típusát, a fibroblast növekedési faktor receptorának (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 1-3-as típusát és a VEGFR 1-3-as típusát. Ezenkívül a nintedanib gátolja az Lck (lymphocytaszpecifikus tirozin-protein-kináz), Lyn (tirozin-protein-kináz lyn), Src (protoonkogén tirozin-protein-kináz src) és CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor, kolóniastimuláló faktor 1 receptor) kinázokat. A nintedanib kompetitíven kötődik ezen kinázok ATP-kötő zsebéhez, és gátolja azokat az intracelluláris jelátviteli kaszkádokat, amelyekről kimutatták, hogy részt vesznek a fibrotikus szövet átépítésének patogenezisében az interstitialis tüdőbetegségekben.

#### Farmakodinámiai hatások

Humán sejtekkel végzett *in vitro* vizsgálatokban kimutatták, hogy a nintedanib feltételezhetően gátolja a fibrotikus patogenezis megindítását, a perifériás vér monocytáiból történő profibrotikus mediátorok felszabadulását, és az alternatív makrofág-polarizációt. Kimutatták, hogy a nintedanib gátolja a szervek fibrosisához vezető alapvető folyamatokat, a fibroblastok proliferációját és migrációját, azok aktív myofibroblast fenotípussá történő átalakulását és az extracelluláris mátrix szekrécióját.

Állatkísérletekben az IPF, SSc/SSc-ILD, a rheumatoid arthritishez társuló (RA) ILD és egyéb szervek fibrosisának modelljeiben a nintedanib bizonyítottan antiinflammatorikus és antifibrotikus hatású a tüdőben, a bőrben, a szívben, a vesében és a májban. A nintedanib vascularis aktivitása is igazolt. Csökkentette a bőrben lévő microvascularis endothelsejtek apoptózisát, és mérsékelte a pulmonalis vascularis átépülést azáltal, hogy csökkentette az érfal simaizomsejtjeinek proliferációját, a tüdőerek falának vastagságát és az elzáródott tüdőerek százalékos arányát.

#### Klinikai hatásosság és biztonságosság

##### *Idiopathiás pulmonalis fibrosis (IPF)*

A nintedanib klinikai hatásosságát IPF-ben szenvedő betegek bevonásával vizsgálták két, azonos felépítésű, III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat (INPULSIS-1 [1 199.32] és INPULSIS-2 [1 199.34]) keretében. Azokat a betegeket, akiknél a kiindulási erőltetett vitálkapacitás (Forced Vital Capacity, FVC) értéke a várt érték 50%-a alatt volt, vagy a kiindulási szén-monoxid diffúziós kapacitás (hemoglobinszintre korrigált DLCO) a várt érték 30%-a alatt volt, kizárták a vizsgálatokból. A betegeket 3:2 arányban randomizálták az Ofev 150 mg vagy placebo napi kétszeri adagolásával, 52 héten át végzett kezelésre.

Az elsődleges végpont az erőltetett vitálkapacitás csökkenésének éves üteme volt. A fő másodlagos végpontok a légzőszervi tüneteket felmérő kérdőív, a Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkező változás és az első akut IPF-exacerbációig eltelt idő volt.

##### Az FVC-csökkenés éves üteme

Az FVC csökkenésének éves üteme (ml-ben) szignifikánsan alacsonyabb volt a nintedanib-kezelésben részesülő betegek esetében, mint a placebót kapó betegeknél. A kezelés hatása mindkét vizsgálatban következetesen érvényesült. Az egyes vizsgálatokban kapott és az összesített vizsgálati eredményeket illetően lásd a 4. táblázatot.

**4. táblázat: Az FVC éves csökkenési üteme (ml) az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatokban, valamint a vizsgálatok összesített adatai – kezelt betegek**

|                                                               | INPULSIS-1        |                                   | INPULSIS-2        |                                   | INPULSIS-1 és INPULSIS-2 összesített |                                   |
|---------------------------------------------------------------|-------------------|-----------------------------------|-------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                               | Placebo           | Ofev<br>Napi<br>kétszer<br>150 mg | Placebo           | Ofev<br>Napi<br>kétszer<br>150 mg | Placebo                              | Ofev<br>Napi<br>kétszer<br>150 mg |
| Az elemzésbe bevont betegek száma                             | 204               | 309                               | 219               | 329                               | 423                                  | 638                               |
| Az 52 hét során tapasztalt csökkenés aránya <sup>1</sup> (SE) | -239,9<br>(18,71) | -114,7<br>(15,33)                 | -207,3<br>(19,31) | -113,6<br>(15,73)                 | -223,5<br>(13,45)                    | -113,6<br>(10,98)                 |
| Összehasonlítás a placebóval                                  |                   |                                   |                   |                                   |                                      |                                   |
| Eltérés <sup>1</sup>                                          |                   | 125,3                             |                   | 93,7                              |                                      | 109,9                             |
| 95%-os CI                                                     |                   | (77,7;<br>172,8)                  |                   | (44,8;<br>142,7)                  |                                      | (75,9;<br>144,0)                  |
| p-érték                                                       |                   | < 0,0001                          |                   | 0,0002                            |                                      | < 0,0001                          |

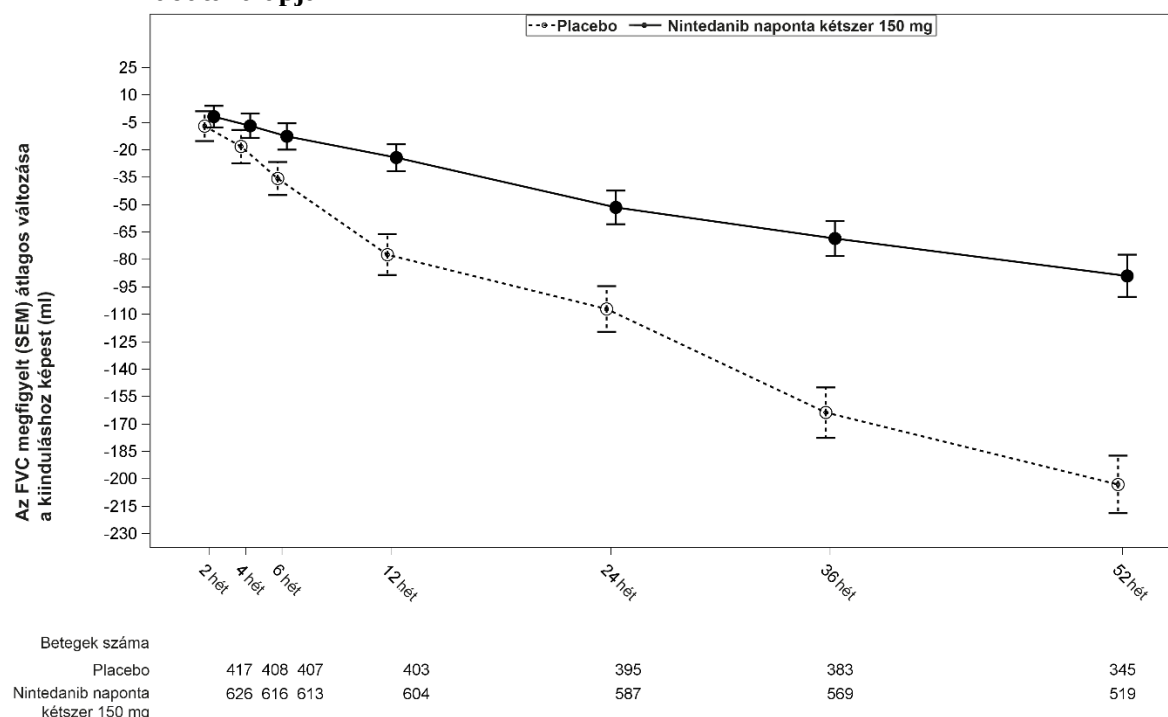
<sup>1</sup> Random koefficiens regressziós modell alapján meghatározva.

CI: konfidenciaintervallum

Egy szenzitivitási elemzésben, melynek során az 52. héten hiányos adatokkal rendelkező betegeknél azt feltételezték, hogy az FVC utolsó mért adat utáni csökkenése az összes placebóval kezelt betegnél bekövetkező csökkenéssel azonos mértékű, a csökkenés éves ütemének nintedanib és placebo közti korrigált különbsége 113,9 ml/év (95%-os CI: 69,2; 158,5) volt az INPULSIS-1 és 83,3 ml/év (95%-os CI: 37,6; 129,0) az INPULSIS-2 vizsgálatban.

Lásd az 1. ábrát a kiindulási állapothoz képest tapasztalt változás alakulását illetően a két kezelési csoportban, az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatok összesített elemzése alapján.

**1. ábra:** Az FVC-ben a kiindulási értékhez képest megfigyelt átlagos (standard hiba) változás (ml) az idő függvényében az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatok összesített adatai alapján



#### FVC-responder elemzés

Az FVC alapján responder betegek – definíció szerint akiknél az FVC várt %-os értékében bekövetkező csökkenés nem nagyobb mint 5% (IPF-ben a mortalitás kockázatonövekedését jelző küszöbérték) – aránya mindkét INPULSIS vizsgálatban szignifikánsan magasabb volt a nintedanib-csoportban, mint a placebocsoportban. Hasonló eredményeket figyeltek meg a konzervatív 10%-os küszöbértéket alkalmazó elemzésekben. Az egyes vizsgálatok eredményeit és az összesített vizsgálati eredményeket illetően lásd az 5. táblázatot.

**5. táblázat: Az FVC-reszponderek aránya az 52. héten az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatokban, valamint a vizsgálatok összesített adatai – kezelt betegek**

|                                                   | INPULSIS-1 |                                   | INPULSIS-2 |                                   | INPULSIS-1 és<br>INPULSIS-2<br>összesített |                                   |
|---------------------------------------------------|------------|-----------------------------------|------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                   | Placebo    | Ofev<br>Napi<br>kétszer<br>150 mg | Placebo    | Ofev<br>Napi<br>kétszer<br>150 mg | Placebo                                    | Ofev<br>Napi<br>kétszer<br>150 mg |
| Az elemzésbe<br>bevont betegek<br>száma           | 204        | 309                               | 219        | 329                               | 423                                        | 638                               |
| <b>5%-os küszöbérték</b>                          |            |                                   |            |                                   |                                            |                                   |
| Az FVC-<br>reszponderek <sup>1</sup> száma<br>(%) | 78 (38,2)  | 163 (52,8)                        | 86 (39,3)  | 175 (53,2)                        | 164 (38,8)                                 | 338 (53,0)                        |
| Összehasonlítás a placebóval                      |            |                                   |            |                                   |                                            |                                   |
| Esélyhányados                                     |            | 1,85                              |            | 1,79                              |                                            | 1,84                              |
| 95%-os CI                                         |            | (1,28;<br>2,66)                   |            | (1,26;<br>2,55)                   |                                            | (1,43; 2,36)                      |
| p-érték <sup>2</sup>                              |            | 0,0010                            |            | 0,0011                            |                                            | < 0,0001                          |
| <b>10%-os küszöbérték</b>                         |            |                                   |            |                                   |                                            |                                   |
| Az FVC-<br>reszponderek <sup>1</sup> száma<br>(%) | 116 (56,9) | 218 (70,6)                        | 140 (63,9) | 229 (69,6)                        | 256 (60,5)                                 | 447 (70,1)                        |
| Összehasonlítás a placebóval                      |            |                                   |            |                                   |                                            |                                   |
| Esélyhányados                                     |            | 1,91                              |            | 1,29                              |                                            | 1,58                              |
| 95%-os CI                                         |            | (1,32;<br>2,79)                   |            | (0,89;<br>1,86)                   |                                            | (1,21; 2,05)                      |
| p-érték <sup>2</sup>                              |            | 0,0007                            |            | 0,1833                            |                                            | 0,0007                            |

<sup>1</sup> Reszponderek azok a betegek, akiknél az FVC %-os értékében bekövetkező abszolút csökkenés nem nagyobb mint 5% vagy nem nagyobb mint 10%, a küszöbértéktől függően, és az FVC értékelését az 52. héten elvégezve.

<sup>2</sup> Logisztikus regresszió alapján.

**A progresszióig eltelt idő ( $\geq 10\%$ -os abszolút csökkenés az FVC várt %-os értékében kifejezve vagy elhalálozás)**

A progresszió kockázata mindkét INPULSIS vizsgálatban statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a nintedanibbal kezelt betegeknél, mint a placebóval kezeltéknél. Az összesített elemzésben a relatív hazard (HR) 0,60 volt, ami a placebóhoz képest a progresszió kockázatának 40%-os csökkenését jelzi a nintedanibbal kezelt betegeknél.

**6. táblázat: Az 52 hét során a FEV várt százalékos értékében bekövetkező, legalább 10%-os abszolút csökkenést elérő vagy elhalálozó betegek gyakorisága, valamint az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatban a progresszióig eltelt idő elemzése, illetve a vizsgálatok összesített adatai – kezelt betegek**

|                                                 | INPULSIS-1   |                                | INPULSIS-2 |                                   | INPULSIS-1 és<br>INPULSIS-2<br>összesített |                                |
|-------------------------------------------------|--------------|--------------------------------|------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------|
|                                                 | Placebo      | Ofev<br>Napi kétszer<br>150 mg | Placebo    | Ofev<br>Napi<br>kétszer<br>150 mg | Placebo                                    | Ofev<br>Napi kétszer<br>150 mg |
| Veszélyeztetett betegek száma                   | 204          | 309                            | 219        | 329                               | 423                                        | 638                            |
| Nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek, N (%) | 83<br>(40,7) | 75 (24,3)                      | 92 (42,0)  | 98 (29,8)                         | 175<br>(41,4)                              | 173 (27,1)                     |
| Összehasonlítás a placebóval <sup>1</sup>       |              |                                |            |                                   |                                            |                                |
| p-érték <sup>2</sup>                            |              | 0,0001                         |            | 0,0054                            |                                            | < 0,0001                       |
| Relatív hazard <sup>3</sup>                     |              | 0,53                           |            | 0,67                              |                                            | 0,60                           |
| 95%-os CI                                       |              | (0,39; 0,72)                   |            | (0,51; 0,89)                      |                                            | (0,49; 0,74)                   |

<sup>1</sup> 372 napig (52 hét + 7 nap ráhagyás) gyűjtött adatokon alapul.

<sup>2</sup> Lograng-próbán alapul.

<sup>3</sup> Cox-féle regressziós modellen alapul.

#### Az SGRQ összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkezett változás

Az INPULSIS vizsgálatok összesített elemzésében a kiindulási SGRQ pontszáma 39,51 volt a nintedanib-csoportban, és 39,58 volt a placebocsoportban. Az SGRQ összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkezett becsült átlagos változás kisebb mértékű volt a nintedanib-csoportban (3,53), mint a placebocsoportban (4,96), a két kezelési csoport közötti különbség –1,43 volt (95%-os CI: –3,09; 0,23; p = 0,0923). A nintedanib egészséggel összefüggő életminőségre gyakorolt hatása az SGRQ-összpontszám alapján mérve összességében csekély, és a placebóhoz képest kisebb mértékű rosszabbodást jelez.

#### Az első akut IPF-exacerbációig eltelt idő

Az INPULSIS vizsgálatok összesített elemzésében az első akut exacerbáció számszerűen alacsonyabb kockázatát figyelték meg a nintedanibbal kezelt betegeknél, mint a placebót kapó betegeknél. Az egyes vizsgálatok eredményeit és az összesített vizsgálati eredményeket illetően lásd a 7. táblázatot.

**7. táblázat: Az 52 hét során akut IPF-exacerbációt mutató betegek előfordulási gyakorisága és az első exacerbációig eltelt idő elemzése a vizsgáló által az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatban jelentett események, illetve a vizsgálatok összesített adatai alapján – kezelt betegek**

|                                                 | INPULSIS-1 |                                   | INPULSIS-2 |                                | INPULSIS-1 és<br>INPULSIS-2<br>összesített |                                   |
|-------------------------------------------------|------------|-----------------------------------|------------|--------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------|
|                                                 | Placebo    | Ofev<br>Napi<br>kétszer<br>150 mg | Placebo    | Ofev<br>Napi kétszer<br>150 mg | Placebo                                    | Ofev<br>Napi<br>kétszer<br>150 mg |
| A kockázatnak kitett betegek száma              | 204        | 309                               | 219        | 329                            | 423                                        | 638                               |
| Nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek, N (%) | 11 (5,4)   | 19 (6,1)                          | 21 (9,6)   | 12 (3,6)                       | 32 (7,6)                                   | 31 (4,9)                          |
| Összehasonlítás a placebóval <sup>1</sup>       |            |                                   |            |                                |                                            |                                   |
| p-érték <sup>2</sup>                            |            | 0,6728                            |            | 0,0050                         |                                            | 0,0823                            |
| Relatív házár <sup>3</sup>                      |            | 1,15                              |            | 0,38                           |                                            | 0,64                              |
| 95%-os CI                                       |            | (0,54; 2,42)                      |            | (0,19; 0,77)                   |                                            | (0,39; 1,05)                      |

<sup>1</sup> 372 napig (52 hét + 7 nap ráhagyás) gyűjtött adatokon alapul.

<sup>2</sup> Lograng-próbán alapul.

<sup>3</sup> Cox-féle regressziós modellen alapul.

Egy előre meghatározott szenzitivitási elemzésben az 52 héten belül legalább 1 pozitívan elbíralt exacerbációval rendelkező betegek előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt a nintedanib-csoportban (a betegek 1,9%-a), mint a placebocsoportban (a betegek 5,7%-a). A pozitívan elbíralt exacerbáció típusú eseményekig eltelt idő elemzése az összesített adatok alapján 0,32-os relatív házárdot (hazard ratio, HR) eredményezett (95%-os CI: 0,16; 0,65; p = 0,0010).

#### Túlélési elemzés

Az INPULSIS vizsgálatok túlélési adatainak előre meghatározott összesített elemzésében az 52 hét alatti összmortalitás alacsonyabb volt a nintedanib-csoportban (5,5%), mint a placebocsoportban (7,8%). A halálozásig eltelt idő elemzése 0,70-os HR-t eredményezett (95%-os CI: 0,43; 1,12; p = 0,1399). Az összes túlélési végpont (például a kezelés alatti mortalitás és a légzőszervi okból bekövetkező mortalitás) eredménye következetes számszerű különbséget mutatott a nintedanib javára.

**8. táblázat: Az 52 hét alatti összhálozás az INPULSIS-1 és INPULSIS-2 vizsgálatokban, valamint a vizsgálatok összesített adatai – kezelt betegek**

|                                                 | INPULSIS-1 |                             | INPULSIS-2 |                             | INPULSIS-1 és INPULSIS-2 összesített |                             |
|-------------------------------------------------|------------|-----------------------------|------------|-----------------------------|--------------------------------------|-----------------------------|
|                                                 | Placebo    | Ofev<br>Napi kétszer 150 mg | Placebo    | Ofev<br>Napi kétszer 150 mg | Placebo                              | Ofev<br>Napi kétszer 150 mg |
| Kockázatnak kitett betegek száma                | 204        | 309                         | 219        | 329                         | 423                                  | 638                         |
| Nemkívánatos eseményt tapasztaló betegek, N (%) | 13 (6,4)   | 13 (4,2)                    | 20 (9,1)   | 22 (6,7)                    | 33 (7,8)                             | 35 (5,5)                    |
| Összehasonlítás a placebóval <sup>1</sup>       |            |                             |            |                             |                                      |                             |
| p-érték <sup>2</sup>                            |            | 0,2880                      |            | 0,2995                      |                                      | 0,1399                      |
| Relatív házár <sup>3</sup>                      |            | 0,63                        |            | 0,74                        |                                      | 0,70                        |
| 95%-os CI                                       |            | (0,29; 1,36)                |            | (0,40; 1,35)                |                                      | (0,43; 1,12)                |

<sup>1</sup> 372 napig (52 hét + 7 nap ráhagyás) gyűjtött adatokon alapul.

<sup>2</sup> Lograng-próbán alapul.

<sup>3</sup> Cox-féle regressziós modellen alapul.

#### Az Ofev hosszú távú alkalmazása IPF-ben szenvedő betegeknél (INPULSIS-ON)

Az Ofev nyílt, kiterjesztett vizsgálatában 734 IPF-ben szenvedő beteg vett részt. Azon betegek, akik befejezték valamely INPULSIS vizsgálat 52 hetes kezelési időszakát, nyílt elrendezésben Ofev-kezelésben részesültek az INPULSIS-ON kiterjesztett vizsgálat során. Az Ofev-vel kezelt betegek medián expozíciós ideje mind az INPULSIS, mind az INPULSIS-ON vizsgálatokban 44,7 hónap volt (tartomány: 11,9-68,3). A feltáró hatékonysági végpontok magukban foglalták az FVC 192 hét alatt végbement csökkenésének éves ütemét, amely –135,1 (5,8) ml/év volt minden kezelt beteg esetén, és amely összhangban állt a III. fázisú INPULSIS vizsgálatokban Ofev-vel kezelt betegek FVC-csökkenésének éves ütemével (–113,6 ml/év). Az INPULSIS-ON vizsgálat során az Ofev-hez köthető nemkívánatos események profilja konzisztens volt a III. fázisú INPULSIS vizsgálatokban tapasztaltakkal.

#### IPF-es betegek előrehaladott tüdőfunkció-károsodással (INSTAGE)

Az INSTAGE egy előrehaladott tüdőfunkció-károsodású (DLCO a várt érték  $\leq 35\%$ -a) IPF-es betegekkel végzett, 24 héten át tartó, multicentrikus, multinacionális, prospektív, randomizált, kettős vak, párhuzamos csoportos klinikai vizsgálat volt. 136 beteget kezeltek Ofev-monoterápiával. Az elsődleges végpont eredménye a Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) összpontszámának –0,77 egységgel történő csökkenését jelezte a 12. héten, a korrigált átlag kiindulástól számított abszolút változása alapján. Egy *post hoc* összehasonlítás kimutatta, hogy a betegeknél az FVC csökkenése megfelelt a III. fázisú INPULSIS vizsgálatokban kevésbé előrehaladott betegségben szenvedő és Ofev-vel kezelt betegek FVC-csökkenésének. Az Ofev biztonságossági és tolerálhatósági profilja előrehaladott tüdőfunkció-károsodásban szenvedő IPF-es betegeknél megfelelt a III. fázisú INPULSIS vizsgálatokban megfigyelttel.

#### A IV. fázisú INJOURNEY elnevezésű, napi $2 \times 150$ mg Ofev és hozzáadott pirfenidon alkalmazásával végzett vizsgálatból származó további adatok

A nintedanib és pirfenidon egyidejű alkalmazását egy feltáró, nyílt, randomizált vizsgálatban értékelték, amelyben 105 beteg részvételével 12 héten át napi  $2 \times 150$  mg nintedanib és pirfenidon (napi  $3 \times 801$  mg-ig emelve) kombinációját hasonlították össze az önmagában adott napi  $2 \times 150$  mg nintedanibbal. Az elsődleges végpont a gastrointestinalis nemkívánatos eseményeket tapasztaló betegek százalékos aránya volt a kiindulástól számított 12. héten. A gastrointestinalis nemkívánatos események gyakoriak voltak, és az egyes elemek korábban leírt biztonságossági profiljával egyezést mutattak. A hasmenés, hányinger és hányás voltak a leggyakoribb nemkívánatos események a nintedanib és pirfenidon kombinációja esetén az önmagában adott nintedanibhoz képest. Az FVC kiindulási állapottól a 12. hétig tapasztalt abszolút változásainak középértéke (standard

hibával, SE) –13,3 (17,4) ml volt a nintedanib és pirfenidon együttes adásakor (n = 48), míg –40,9 (31,4) ml volt a csak nintedanibbal kezeltéknél (n = 44).

#### *Egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek (ILD-k)*

Az Ofev klinikai hatásosságát egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibrotizáló ILD-k esetében egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos, III. fázisú klinikai vizsgálatban (INBUILD) vizsgálták. Az IPF-ben szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. Azokat a krónikus fibrotizáló ILD-kben szenvedő betegeket választották be, akiknél a nagy felbontású mellkasi komputertomográfiás (HRCT) vizsgálat segítségével észlelt fibrosis jelentős mértékű (a fibrotikus képletek meghaladják a 10%-ot), és a progresszió klinikai jeleit mutatták (definíció szerint:  $\geq 10\%$  FVC-csökkenés,  $\geq 5\%$  és  $< 10\%$  közötti FVC-csökkenés romló tünetekkel vagy képalkotó vizsgálati eredményekkel, vagy romló tünetek és romló képalkotó vizsgálati eredmények a szűrést megelőző 24 hónapban). Feltétel volt még, hogy a betegek FVC-értéke a várt érték legalább 45%-a legyen, illetve a DLCO értéke a várt érték  $\geq 30\%$ -a és  $< 80\%$ -a közé essen. Szintén feltétel volt a betegek progressziója, a klinikai gyakorlat alapján a beteg releváns ILD-jének megfelelő kezelése ellenére.

Összesen 663 beteget randomizáltak 1:1 arányban a legalább 52 hétig naponta kétszer 150 mg Ofev-et vagy placebót kapó csoportokba. A medián Ofev-expozíció a teljes vizsgálat során 17,4 hónap, az átlag Ofev-expozíció a teljes vizsgálat során pedig 15,6 hónap volt. A randomizáció rétegzése a HRCT-vizsgálaton megfigyelt fibrotizáló mintázat alapján történt központi értékelés szerint. A HRCT alapján szokványos interstitialis pneumoniára (usual interstitial pneumonia, UIP) jellemző fibrotizáló mintázattal rendelkező 412 beteget, illetve a HRCT alapján egyéb fibrotizáló mintázattal rendelkező 251 beteget randomizálták. Ebben a vizsgálatban 2 primer populációpárt határoztak meg: valamennyi beteg (a teljes populáció), valamint a HRCT alapján UIP-re jellemző fibrotizáló mintázatot mutató betegek. A HRCT alapján egyéb fibrotizáló mintázatot mutató betegek képezték a „komplementer” populációt.

Az elsődleges végpont az erőltetett vitálkapacitás (FVC) csökkenésének éves üteme (ml) volt 52 hét alatt. A fő másodlagos végpontok a King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) kérdőív összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkező abszolút változás, az ILD első akut exacerbációjáig vagy a halálig eltelt idő az 52 hét alatt, valamint a halálig eltelt idő az 52 hét alatt.

A betegek átlagos (szórás [SD, min–max]) életkora 65,8 (9,8; 27–87) év volt, az FVC várt százalékos átlaga pedig 69,0% (15,6; 42137) volt. Az ILD háttérben álló alapdiagnózisok a vizsgálatban részt vevő csoportokban a hiperszenzitív pneumonitis (26,1%), autoimmun ILD (25,6%), idiopathiás nonspecifius interstitialis pneumonia (18,9%), nem besorolható idiopathiás interstitialis pneumonia (17,2%), valamint egyéb ILD (12,2%).

Az INBUILD vizsgálat tervezésekor és végrehajtásakor nem volt cél, hogy bizonyítsák a nintedanib előnyét az egyes diagnosztikai alcsoportokban. Az ILD diagnózisok alapján felállított alcsoportokban következetesen hatásosnak mutatkozott a kezelés. A nintedanib tekintetében nagyon korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a nagyon ritka progresszív, fibrotizáló ILD-k esetében.

#### Az FVC-csökkenés éves üteme

Az FVC csökkenésének éves üteme (ml-ben) 52 héten át vizsgálva szignifikánsan, 107,0 ml-rel alacsonyabb volt az Ofev-kezelésben részesülő betegek esetében, mint a placebót kapó betegeknél (9. táblázat), ami 57,0%-os relatív kezelési hatékonyságnak felel meg.

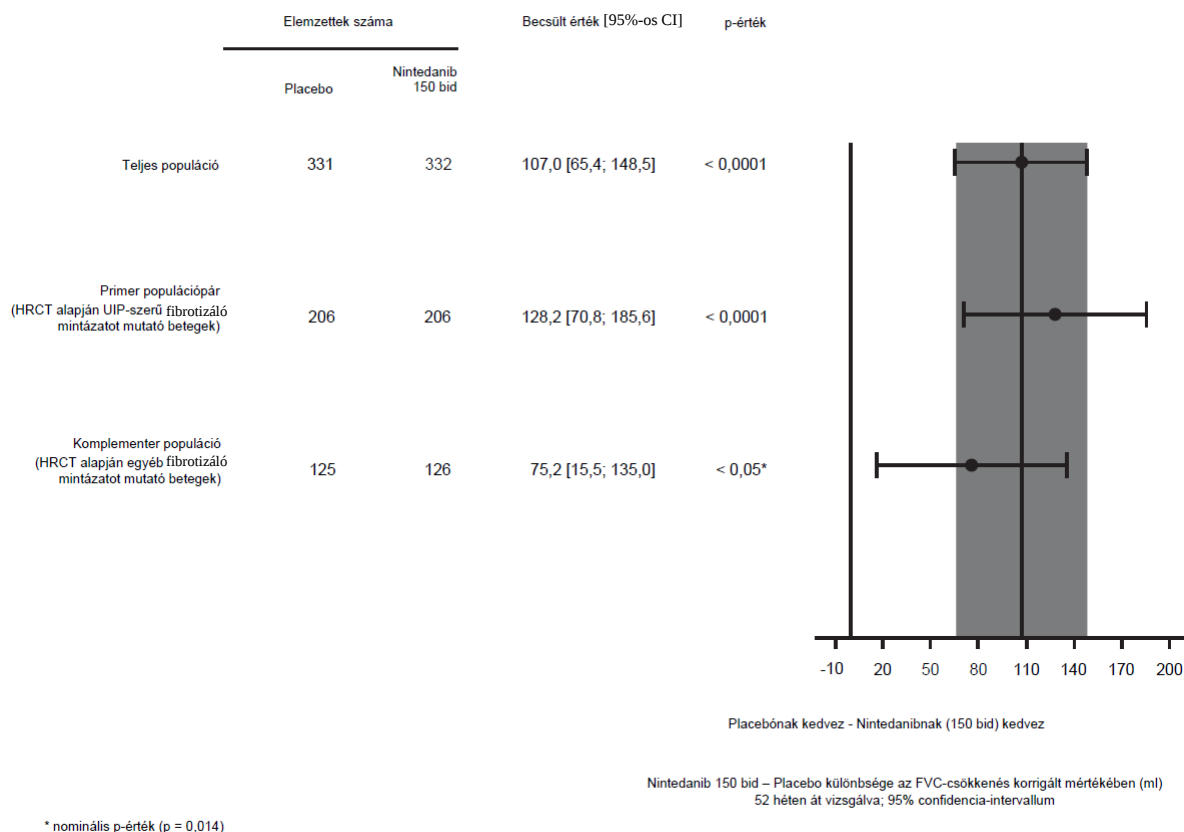
## 9. táblázat: Az FVC-csökkenés éves üteme (ml) 52 héten át vizsgálva

|                                                               | Placebo       | Ofev<br>Napi kétszer 150 mg |
|---------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------|
| Az elemzésbe bevont betegek száma                             | 331           | 332                         |
| Az 52 hét során tapasztalt csökkenés aránya <sup>1</sup> (SE) | -187,8 (14,8) | -80,8 (15,1)                |
| Összehasonlítás a placebóval                                  |               |                             |
| Eltérés <sup>1</sup>                                          |               | 107,0                       |
| 95%-os CI                                                     |               | (65,4; 148,5)               |
| p-érték                                                       |               | < 0,0001                    |

<sup>1</sup> Random regressziós koefficiensen alapul, a kezelés rögzített kategorikus hatásaival, HRCT-mintázattal, az eltelt időben rögzített folyamatos hatásokkal, kiindulási FVC-vel (ml), valamint beleértve a kezelés–idő és kiindulás–idő interakciókat.

Hasonló értékeket figyeltek meg a HRCT alapján UIP-szerű fibrotizáló mintázatot mutató primer populációpárban. A kezelés hatása megfelelt a HRCT alapján egyéb fibrotizáló mintázatot mutató „komplementer” populációval (interakciós p-érték: 0,2268) (2 ábra).

## 2 ábra: Az FVC-csökkenés éves ütemének (ml) fasor-ábrája 52 héten át vizsgálva a betegpopulációkban

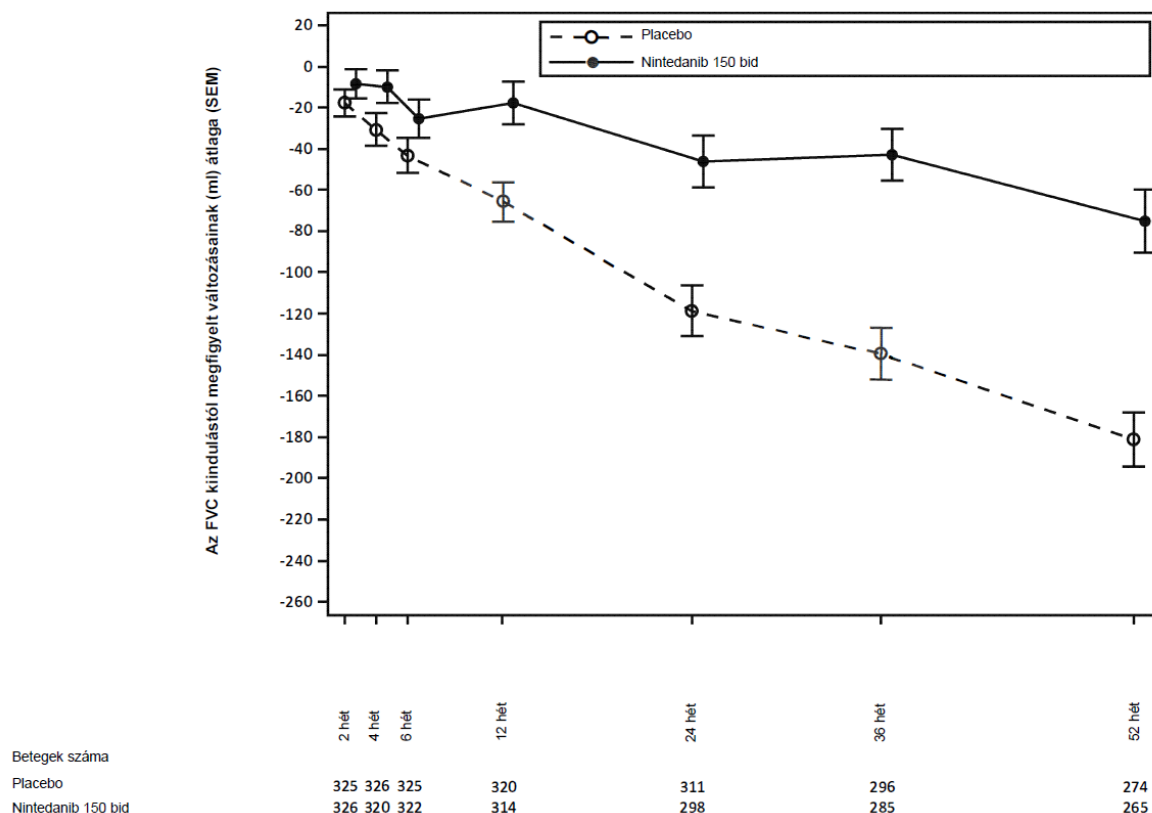


bid = naponta kétszer

Az Ofev FVC éves csökkentési ütemét mérséklő hatásának eredményét valamennyi előre meghatározott szenzitivitási elemzés megerősítette, és hasonló eredmények voltak megfigyelhetők az előre meghatározott hatékonysági alcsoportokban: nem, életkori csoport, rassz, az FVC várt %-os kiindulási értéke és a csoportok ILD háttérben álló eredeti alapdiagnózisai.

A 3. ábra az FVC változásának alakulását mutatja be a kiinduláshoz képest az idő függvényében a kezelési csoportokban.

3. ábra: Az FVC kiindulástól az 52. hétig megfigyelt változásának (ml) átlaga (SEM)



bid = naponta kétszer

Emellett megfigyelték az Ofev kedvező hatását az FVC várt %-os értékében a kiindulástól az 52. hétig bekövetkező abszolút változás korrigált átlagára. Az FVC várt %-os értékében a kiindulástól az 52. hétig bekövetkező abszolút változás korrigált átlaga alacsonyabb volt a nintedanib-csoportban (–2,62%), mint a placebocsoportban (–5,86%). A korrigált átlag kezelési csoportok közötti különbsége 3,24 (95%-os CI: 2,09; 4,40, nominális  $p < 0,0001$ ) volt.

#### FVC-reszponderek elemzése

Az FVC alapján reszponder betegek – definíció szerint akiknél az FVC várt %-os értékében bekövetkező relatív csökkenés nem nagyobb mint 5% – aránya magasabb volt az Ofev-csoportban, mint a placebocsoportban. Hasonló eredményeket figyeltek meg a 10%-os küszöbértéket alkalmazó elemzésekben (10. táblázat).

**10. táblázat: Az FVC-reszponderek aránya az 52. héten az INBUILD vizsgálatban**

|                                         | Placebo    | Ofev<br>Napi kétszer 150 mg |
|-----------------------------------------|------------|-----------------------------|
| Az elemzésbe bevont betegek száma       | 331        | 332                         |
| <b>5%-os küszöbérték</b>                |            |                             |
| FVC-reszponderek száma (%) <sup>1</sup> | 104 (31,4) | 158 (47,6)                  |
| Összehasonlítás a placebóval            |            |                             |
| Esélyhányados <sup>2</sup>              |            | 2,01                        |
| 95%-os CI                               |            | (1,46; 2,76)                |
| Nominális p-érték                       |            | < 0,0001                    |
| <b>10%-os küszöbérték</b>               |            |                             |
| FVC-reszponderek száma (%) <sup>1</sup> | 169 (51,1) | 197 (59,3)                  |
| Összehasonlítás a placebóval            |            |                             |
| Esélyhányados <sup>2</sup>              |            | 1,42                        |
| 95%-os CI                               |            | (1,04; 1,94)                |
| Nominális p-érték                       |            | 0,0268                      |

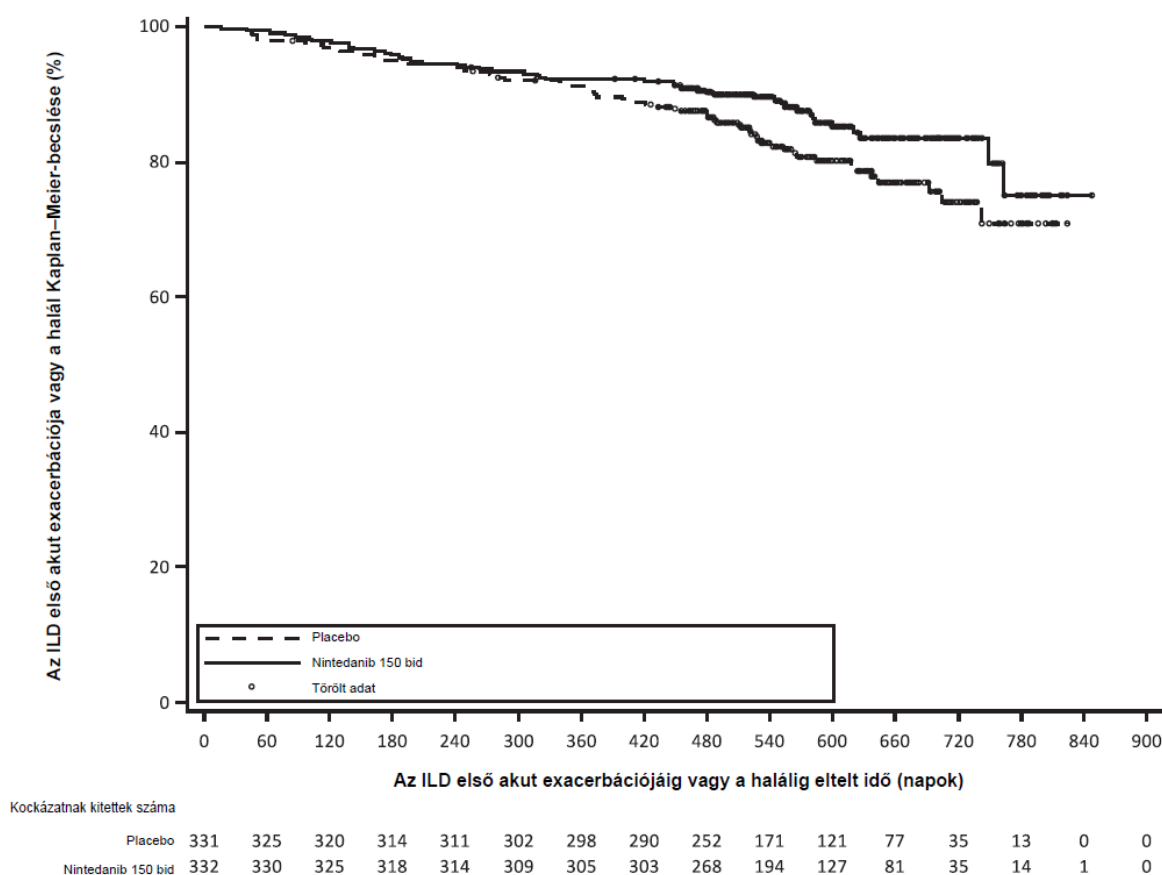
<sup>1</sup> Reszponderek azok a betegek, akiknél az FVC %-os értékében bekövetkező relatív csökkenés nem nagyobb mint 5% vagy nem nagyobb mint 10%, a küszöbértéktől függően, és az FVC értékelését az 52. héten elvégezve (azok a betegek, akiknek nincsenek 52. heti adataik, nem tekintendők részpondereknek).

<sup>2</sup> Logisztikus regresszió alapján, az FVC várt %-os kiindulási értéke folytonos kovariáns, a HRCT-mintázat pedig bináris kovariáns.

*Az ILD első akut exacerbációjáig vagy a halálig eltelt idő*

A teljes vizsgálat során azoknak a betegeknek az aránya, akiknél legalább egy első akut ILD-exacerbációt vagy halált regisztráltak, 13,9% volt az Ofev-csoportban és 19,6% a placebocsoportban. A HR értéke 0,67 (95%-os CI: 0,46; 0,98; nominális p = 0,0387), ami az ILD első akut exacerbációja vagy halál kockázatának 33%-os csökkenését jelzi az Ofev-et kapó betegeknél a placebót kapó betegekhez képest (4. ábra).

**4. ábra: Az ILD első akut exacerbációjáig vagy a halálig eltelt idő Kaplan–Meier-görbéje a teljes vizsgálat során**



bid = naponta kétszer

**Túlélési elemzés**

A halálozás kockázata alacsonyabb volt az Ofev-csoportban, mint a placebocsoportban. A HR értéke 0,78 volt (95%-os CI: 0,50; 1,21; nominális  $p = 0,2594$ ), ami a halálozás kockázatának 22%-os csökkenését jelzi az Ofev-et kapó betegeknél a placebót kapó betegekhez képest.

**Progresszióig eltelt idő (az FVC várt értékében bekövetkező  $\geq 10\%$  abszolút csökkenés) vagy halálozás**

Az INBUILD vizsgálatban a progresszió (a várt FVC %-os értékében bekövetkező  $\geq 10\%$  abszolút csökkenés) vagy halálozás kockázata lecsökkent az Ofev-vel kezelt betegeknél. Az eseménnyel rendelkező betegek aránya 40,4% volt az Ofev-csoportban és 54,7% a placebocsoportban. A HR értéke 0,66 volt (95%-os CI: 0,53; 0,83;  $p = 0,0003$ ), ami a progresszió (a várt FVC %-os értékében bekövetkező  $\geq 10\%$  abszolút csökkenés) vagy halálozás kockázatának 34%-os csökkenését jelzi az Ofev-et kapó betegeknél a placebót kapó betegekhez képest.

**Életminőség**

A K-BILD összpontszámában a kiindulástól az 52. hétig bekövetkező változás korrigált átlaga – 0,79 egység volt a placebocsoportban és 0,55 az Ofev-csoportban. A kezelési csoportok közötti különbség 1,34 volt (95%-os CI: –0,31; 2,98; nominális  $p = 0,1115$ ).

A Living with Pulmonary Fibrosis (L-PF) tünetek dyspnoera vonatkozó doménjének pontszámában a kiindulástól az 52. hétig bekövetkező abszolút változás korrigált átlaga 4,28 volt az Ofev-csoportban, a placebocsoport 7,81-os értékéhez képest. A csoportok közötti korrigált átlagkülönbség az Ofev javára –3,53 (95%-os CI: –6,14; –0,92; nominális  $p = 0,0081$ ) volt. Az L-PF tünetek köhögésre vonatkozó doménjének pontszámában a kiindulástól az 52. hétig bekövetkező abszolút változás korrigált átlaga –

1,84 volt az Ofev-csoportban a placebocsoport 4,25-os értékéhez képest. A csoportok közötti korrigált átlagkülönbség az Ofev javára –6,09 (95%-os CI: –9,65; –2,53; nominális p = 0,0008) volt.

#### *Szisztémás sclerosissal társuló interstitialis tüdőbetegség (SSc-ILD)*

Az Ofev klinikai hatásosságát SSc-ILD-ben szenvedő betegek körében vizsgálták egy kettős vak, randomizált, placebokontrollos, III. fázisú vizsgálatban (SENSCIS). A betegeket az Amerikai Reumatológiai Kollégium/Európai Reumaellenes Liga (American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) 2013. évi SSc klasszifikációs kritériumai és az elmúlt 12 hónapban elvégzett nagy felbontású mellkasi komputertomográfiás (HRCT) vizsgálat alapján diagnosztizálták SSc-ILD-vel. Összesen 580 beteget randomizáltak 1:1 arányban a legalább 52 hétig naponta kétszer 150 mg Ofev-et vagy placebót kapó csoportokba, melyből 576 beteg kapott kezelést. A randomizáció rétegzése az antitopoizomeráz antitest státusza (ATA) alapján történt. Az egyes betegek legfeljebb 100 hétig maradtak a kettős vak vizsgálati kezelésben (medián Ofev-expozíció: 15,4 hónap; átlag Ofev-expozíció: 14,5 hónap).

Az elsődleges végpont az erőltetett vitálkapacitás (FVC) csökkenésének éves üteme volt 52 hét alatt. A fő másodlagos végpontok a módosított Rodnan-bőrpontszám értékében (modified Rodnan Skin Score, mRSS) a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkező abszolút változás és a Saint George légzőszervi kérdőív (SGRQ) összpontszámában a kiindulási értékhez képest az 52. hétre bekövetkező abszolút változás volt.

Az összes beteg 75,2%-a nő volt. Az átlagos (szórás [SD, min-max]) életkor 54,0 (12,2; 20-79) év volt. Összességében a betegek 51,9%-ának volt diffúz, bőrt érintő szisztémás sclerosisa (SSc) és 48,1%-ának volt limitált, bőrt érintő SSc-je. Egy nem-Raynaud-tünet első megjelenésétől eltelt átlagos (SD) idő 3,49 (1,7) év volt. A betegek 49,0%-a a kiinduláskor stabil mikofenolát-kezelésben részesült (46,5% mikofenolát-mofetil, 1,9% nátrium-mikofenolát, valamint 0,5% mikofenolsav). A kiinduláskor mikofenolát-kezelést kapó és nem kapó betegek biztonságossági profilja hasonló volt.

#### *Az FVC-csökkenés éves üteme*

Az FVC csökkenésének éves üteme (ml-ben) 52 héten át vizsgálva szignifikánsan, 41,0 ml-rel alacsonyabb volt az Ofev-kezelésben részesülő betegek esetében, mint a placebót kapó betegeknél (11. táblázat), ami 43,8%-os relatív kezelési hatékonyságnak felel meg.

**11. táblázat: Az FVC-csökkenés éves üteme (ml) 52 héten át vizsgálva**

|                                                               | Placebo      | Ofev<br>Napi kétszer 150 mg |
|---------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------|
| Az elemzésbe bevont betegek száma                             | 288          | 287                         |
| Az 52 hét során tapasztalt csökkenés aránya <sup>1</sup> (SE) | –93,3 (13,5) | –52,4 (13,8)                |
| Összehasonlítás a placebóval                                  |              |                             |
| Eltérés <sup>1</sup>                                          |              | 41,0                        |
| 95%-os CI                                                     |              | (2,9; 79,0)                 |
| p-érték                                                       |              | < 0,05                      |

<sup>1</sup> Random regressziós koefficiensen alapul, a kezelés rögzített kategorikus hatásaival, ATA-státusszal, nemmel, az eltelt időben rögzített folyamatos hatásokkal, kiindulási FVC-vel (ml), életkorral, magassággal, valamint beleértve a kezelés–idő és kiindulás–idő interakciókat. A betegspecifikus elemekre és időre (mint változókra) vonatkozó random hatást figyelembe vették.

Az egy-egy betegen belüli hibák modellezése egy strukturálatlan variancia–kovariancia mátrixszal történt. Az egyének közötti variabilitás modellezése egy variancia–komponensek variancia–kovariancia mátrixszal történt.

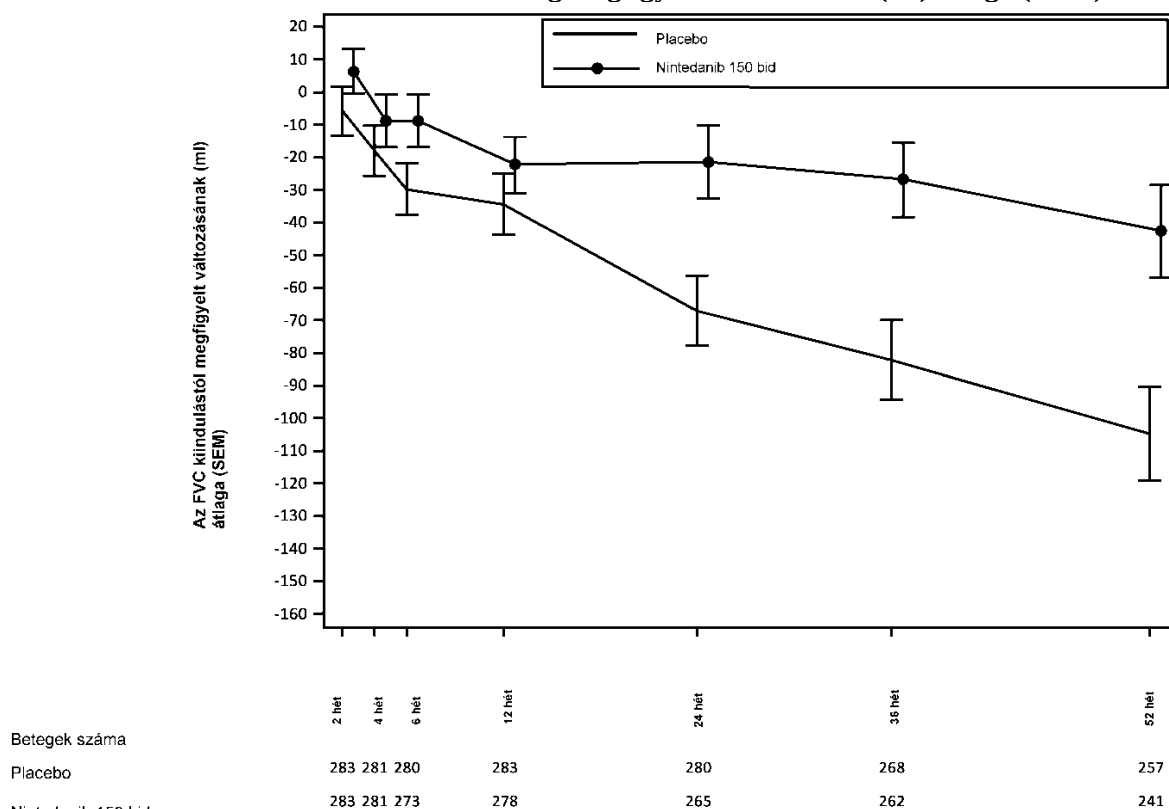
Az Ofev hatása az FVC éves csökkenési ütemének mérséklésére hasonló volt az egyes előre meghatározott szenzitivitási elemzésekhez, és nem figyeltek meg heterogenitást az előre meghatározott alcsoportokban (pl. életkor, nem vagy mikofenolát-használat).

Hasonló hatásokat figyeltek meg más tüdőfunkciós végpontokra (pl. az FVC ml-ben kifejezett

abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig [12. táblázat, 5. ábra]) és az FVC 52 hetes időtartam alatt várt %-ban kifejezett csökkenési ütemére (13. táblázat), ami további bizonyítékkal szolgál az Ofev SSc-ILD-progressziót lassító hatásaira. Az Ofev-csoportban kevesebb beteget érintett az FVC-nek a várt érték 5%-ánál nagyobb abszolút csökkenése (20,6% az Ofev-csoportban vs. 28,5% a placebocsoportban; OR = 0,65, p = 0,0287). Az FVC ml-ben kifejezett, 10%-nál nagyobb relatív csökkenése összehasonlítható volt a csoportok között (16,7% az Ofev-csoportban vs. 18,1% a placebocsoportban; OR = 0,91, p-érték = 0,6842). Ezen analízisek során az 52. héten hiányzó FVC-értékeket a beteg kezelés alatt kapott legrosszabb értékével pótolták.

A 100 héten át (a SENSICIS vizsgálat maximális kezelési időtartama) kinyert adatok feltáró elemzése arra utal, hogy az Ofev-nek az SSc-ILD progressziójára a kezelés alatt kifejtett csökkentő hatása az 52. hét után is fennállt.

**5. ábra: Az FVC kiindulástól az 52. hétig megfigyelt változásának (ml) átlaga (SEM)**



bid = naponta kétszer

**12. táblázat: Az FVC kiindulástól az 52. hétig bekövetkezett abszolút változása (ml)**

|                                                               | Placebo        | Ofev<br>Napi kétszer 150 mg |
|---------------------------------------------------------------|----------------|-----------------------------|
| Az elemzésbe bevont betegek száma                             | 288            | 288                         |
| Kiindulási átlag (SD)                                         | 2541,0 (815,5) | 2458,5 (735,9)              |
| Az 52 hét során tapasztalt csökkenés átlaga <sup>1</sup> (SE) | -101,0 (13,6)  | -54,6 (13,9)                |
| Összehasonlítás a placebóval                                  |                |                             |
| Átlag <sup>1</sup>                                            |                | 46,4                        |
| 95%-os CI                                                     |                | (8,1; 84,7)                 |
| p-érték                                                       |                | < 0,05                      |

<sup>1</sup> Ismételt mérések kevert modelljén (Mixed Model for Repeated Measures, MMRM) alapul az ATA-státusz, vizit, kezelés-vizit interakció, kiindulás-vizit interakció, életkor, nem és magasság kategorikus hatásaival. Az ismételt mérés a vizit során történt. A betegen belüli hibák modellezése egy strukturálatlan variancia-kovariancia mátrixszal történt. A korrigált átlag meghatározása az összes, a modellben elemzett beteg alapján történt (nem csak a kiindulási értékkel és az 52. heti méréssel rendelkező betegek alapján).

**13. táblázat: Az FVC éves csökkenési üteme (várt %) 52 héten keresztül vizsgálva**

|                                                               | Placebo    | Ofev<br>Napi kétszer 150 mg |
|---------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------|
| Az elemzésbe bevont betegek száma                             | 288        | 287                         |
| Az 52 hét során tapasztalt csökkenés aránya <sup>1</sup> (SE) | -2,6 (0,4) | -1,4 (0,4)                  |
| Összehasonlítás placebóhoz képest                             |            |                             |
| Eltérés <sup>1</sup>                                          |            | 1,15                        |
| 95%-os CI                                                     |            | (0,09; 2,21)                |
| p-érték                                                       |            | < 0,05                      |

<sup>1</sup> Random regressziós koeficiensen alapul, a kezelés rögzített kategorikus hatásaival, ATA-státusszal, rögzített folyamatos hatásokkal az időre vonatkozóan, kiindulási FVC-vel (várt %), ideértve a kezelés–idő és kiindulás–idő interakciókat. A betegspecifikus elemekre és időre (mint változókra) vonatkozó random hatást figyelembe vették. A betegen belüli hibák modellezése egy strukturálatlan variancia–kovariancia mátrixszal történt. Az egyének közötti variabilitás modellezése egy variancia–komponensek variancia–kovariancia mátrixszal történt

#### A módosított Rodnan-bőrpontszám (mRSS) változása a kiindulástól az 52. hétig

Az mRSS korrigált átlagának abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig összehasonlítható volt az Ofev-csoport (-2,17 [95%-os CI -2,69; -1,65]) és a placebocsoport (-1,96 [95%-os CI -2,48; -1,45]) között. A korrigált átlag kezelési csoportok közötti különbsége -0,21 (95%-os CI -0,94; 0,53; p = 0,5785) volt.

#### A St. George légzőszervi kérdőív (SGRQ) összpontszámának változása a kiindulástól az 52. hétig

Az SGRQ-összpontszám korrigált átlagának abszolút változása a kiindulástól az 52. hétig összehasonlítható volt az Ofev-csoport (0,81 [95%-os CI -0,92; 2,55]) és a placebocsoport (-0,88 [95%-os CI -2,58; 0,82]) között. A korrigált átlag kezelési csoportok közötti különbsége 1,69 (95%-os CI -0,73; 4,12; p = 0,1711) volt.

#### Túlélési elemzés

A mortalitás a teljes vizsgálat során hasonló volt az Ofev- (N = 10; 3,5%) és a placebocsoportban (N = 9; 3,1%). A halálozásig eltelt idő elemzése a teljes vizsgálatra nézve 1,16-os HR-t eredményezett (95%-os CI 0,47; 2,84; p = 0,7535).

#### QT-intervallum

Egy vesesejtes carcinomában szenvedő betegek bevonásával végzett célzott vizsgálatban a QT/QTc méréseket rögzítették, és kimutatták, hogy a nintedanib egyszeri 200 mg-os orális dózisa, valamint a 15 napon át, naponta kétszer alkalmazott 200 mg-os ismételt orális dózisa nem nyújtják meg a QTcF-intervallumot.

#### Gyermekek és serdülők

*Klinikailag jelentős, progresszív fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségek (ILD-k), valamint szisztémás sclerosissal társuló fibrotizáló interstitialis tüdőbetegség (SSc-ILD) 6. és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél*

Az Ofev klinikai biztonságosságát és hatásosságát klinikailag jelentős fibrotizáló interstitialis tüdőbetegségben (ILD) szenvedő 6. és betöltött 18. életév közötti gyermekek és serdülők esetében egy feltáró, randomizált, kettős vak, placebokontrollos III. fázisú vizsgálatban (InPedILD 1199.337) értékelték.

A betegeket 2:1 arányban randomizálták, melynek során a betegek vagy Ofev-et kaptak naponta kétszer (a dózist a testtömeg alapján állították be, 25 mg-os kapszulát is alkalmazva), vagy ennek megfelelően adagolt placebót 24 héten át, amit nintedanibbal végzett változó időtartamú nyílt kezelés követett. A kezelőorvos szerint klinikailag indokolt esetben az irányelveknek megfelelő standard ellátás alkalmazása megengedett volt.

Az InPedILD vizsgálat elsődleges célja a nintedanib dózisexpozíciójának és biztonságosságának értékelése volt klinikailag jelentős fibrotizáló ILD-ben szenvedő gyermekek és serdülők esetén. A hatásosság értékelése csak másodlagos cél volt.

Az InPedILD vizsgálatba olyan klinikailag jelentős fibrotizáló ILD-ben szenvedő 6. és betöltött 18. életév közötti gyermekek és serdülők kerültek bevonásra, akiknél a várt FVC legalább 25% volt. Fibrotizáló ILD-ben szenvedő betegként határozták meg azokat, akiknél a fibrosist két HRCT-vizsgálattal (melyek közül az egyik HRCT-vizsgálatot a beválasztást megelőző 12 hónapon belül végezték el) vagy tüdőbiopsziával és egy, a beválasztást megelőző 12 hónapon belül végzett HRCT-vizsgálattal igazolták.

Klinikailag szignifikáns volt a betegség, ha a Fan-pontszám legalább 3 volt, illetve ha a bármilyen időkeret alatt bekövetkező klinikai progresszió dokumentáltan bizonyított volt. A klinikai progresszió igazolható volt az FVC előrejelzett értékének  $\geq 10\%$ -os relatív csökkenése esetén, az FVC előrejelzett értékének 5-10%-os relatív csökkenése és a tünetek súlyosbodása esetén, a fibrosis mértékének a HRCT-felvételen kimutatható fokozódásával vagy a klinikai állapotromlás egyéb, a progresszív tüdőfibrózisnak tulajdonítható (pl. fokozott oxigénigény, csökkent diffúziós kapacitás) mutatói alapján, ugyanakkor ez nem volt bevonási kritérium a  $\geq 3$  Fan-pontszámú betegek esetében.

Összesen 39 beteget randomizáltak (61,5% nő). Kiindulási jellemzők:

- 6. és betöltött 12. életév között: 12 beteg; 12. és betöltött 18. életév között: 27 beteg. Az átlagéletkor (szórás [SD]) 12,6 (3,3) év volt.
- Az átlagos (SD) testtömeg 42,2 kg (17,8 kg) volt; 6. és betöltött 12. életév között: 26,6 kg (10,4 kg), 12. és betöltött 18. életév között: 49,1 kg (16,0 kg).
- A BMI életkorra vonatkozó Z-értékének összesített kiindulási átlaga (SD)  $-0,6$  (1,8) volt.
- Az FVC Z-értékének összesített átlaga (SD) a kiinduláskor  $-3,5$  (1,9) volt.

Az ILD háttérben álló leggyakoribb önálló alapdiagnózisok a következők voltak:

- a „surfactant protein hiánya” (nintedanib: 26,9%, placebo: 38,5%);
- „szisztémás sclerosis” (nintedanib: 15,4%, placebo: 23,1%);
- „toxikus/irradiációs/gyógyszer-okozta pneumonitis” (nintedanib: 11,5%, placebo 7,7%);
- „krónikus hiperszenzitív pneumonitis”-t 2 betegnél jelentettek (nintedanib: 7,7%).
- Az ILD háttérben 1-1 esetben jelentett betegségek:
  - poszt-HSCT fibrosis,
  - juvenilis RA,
  - juvenilis idiopathiás arthritis,
  - dermatomyositis (DM),
  - desquamativ interstitialis pneumonitis,
  - H1N1 influenza,
  - tisztázatlan betegség (krónikus diffúz tüdőbetegség),
  - Copa-szindróma,
  - Copa génmutáció,
  - nem differenciált kötőszöveti betegség,
  - posztinfekciós bronchiolitis obliterans,
  - nem meghatározott ILD,
  - idiopathiás vasculopathia,
  - Sting-asszociált vasculopathia.

Az elsődleges végpont eredményei a következők voltak:

- **Nintedanib-expozíció:**
  - A nintedanibnak – az egyensúlyi állapotban végzett mintavétel alapján – az  $AUC_{\tau,ss}$ -értékkel jellemzett expozíciója közel hasonló volt gyermekeknél és serdülőknél, mint a felnőttek esetében megfigyelt értékek (lásd 5.2 pont).
- **A kezeléssel kapcsolatos nemkívánatos események (24. hét):**
  - Nintedanib-csoport: a betegek 84,6%-a (6. és betöltött 12. életév között: 75,0%, 12. és betöltött 18. életév között: 88,9%).

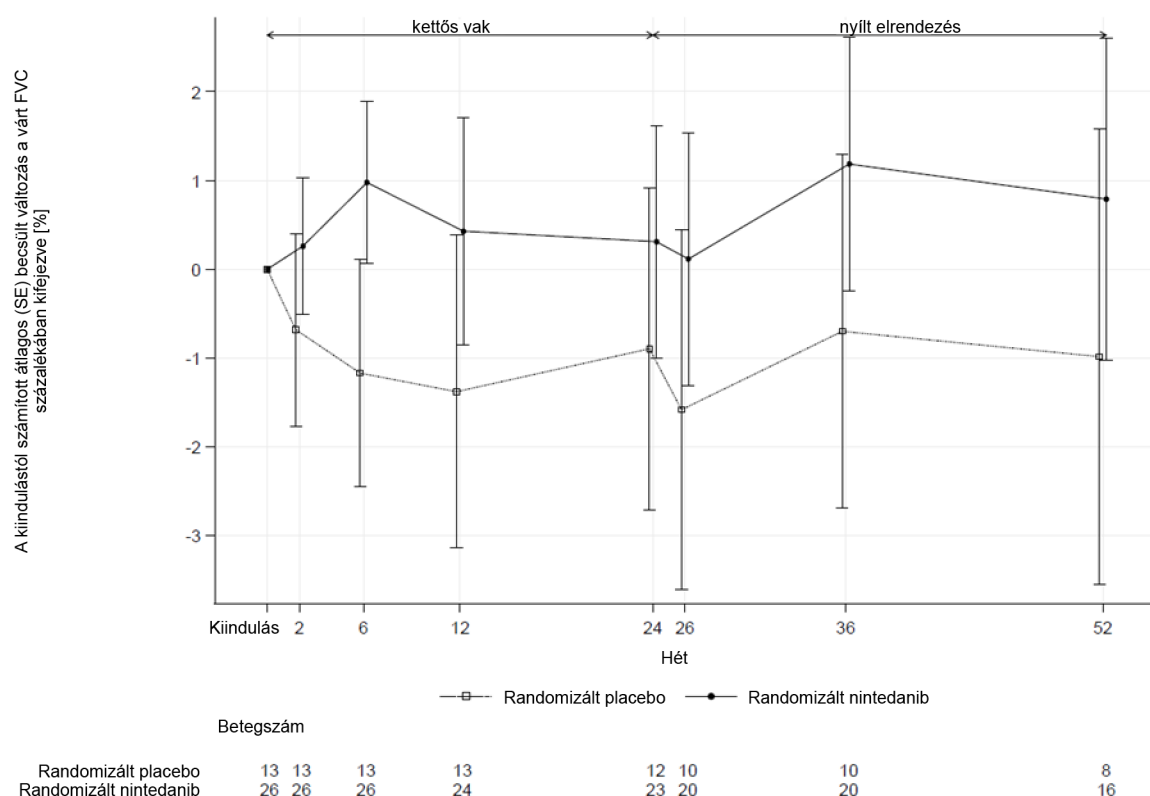
- Placebocsoport: a betegek 84,6%-a (6. és betöltött 12. életév között: 100%, 12. és betöltött 18. életév között: 77,8%).

Az erőltetett vitálkapacitás (FVC) várt %-os értékének a kiindulási értékhez viszonyított változását vizsgálták másodlagos hatásossági végpontként. Eredmények (6. ábra):

- **A 24. héten:**
  - Nintedanib-csoport: korrigált átlagos változás = 0,31 (95%-os CI: -2,36; 2,98)
  - Placebocsoport: korrigált átlagos változás = -0,89 (95%-os CI: -4,61; 2,82)
  - Az FVC várt %-os értékében bekövetkező változás = 1,21 (95%-os CI: -3,40; 5,81) a nintedanib javára.
- **Az 52. héten:**
  - Randomizált nintedanib-csoport: korrigált átlagos változás = 0,79 (95%-os CI: -2,95; 4,53)
  - Randomizált placebocsoport: korrigált átlagos változás = -0,98 (95%-os CI: -6,26; 4,30)

Az FVC várt %-os értéke, mint végpont és számos más feltáró hatásossági végpont esetében a nintedanib-kezelésre adott válasz nagyfokú változatosságát figyelték meg a gyermek- és serdülőkorú betegek körében a kis mintaméret miatt (n = 39).

**6. ábra Az FVC várt %-os értékében bekövetkező, a kiindulási értékhez viszonyított abszolút változás korrigált átlaga (SE) az 52 hét alatt – kezelt halmaz\***



\* A kezelés 24 hete után minden beteget átállítottak nintedanib-kezelésre a klinikai vizsgálat nyílt elrendezésű szakaszában.

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az Ofev vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől IPF-ben.

Az Európai Gyógyszerügynökség a fibrotizáló ILD-ben szenvedő gyermekek esetén a 6 éves kor alatti korosztálynál eltekint az Ofev vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

### Felszívódás

A nintedanib lágy zselatin kapszula formájában, étkezés után, szájon át bevéve körülbelül 2-4 óra elteltével érte el maximális plazmakoncentrációját (tartomány: 0,5–8 óra). Egészséges önkénteseknél a 100 mg-os dózis abszolút biohasznosulása 4,69% volt (90%-os CI: 3,615–6,078). A felszívódást és a biohasznosulást transzporterhatások és jelentős first-pass metabolizmus csökkenti. A nintedanib-expozíció a dózissal arányosan növekedett a napi egyszeri 50–450 mg és a napi kétszeri 150–300 mg dózistartományban. A dinamikus egyensúlyi plazmakoncentráció legkésőbb az adagolástól számított egy héten belül kialakult.

Táplálékbevitelt követően a nintedanib expozíciója körülbelül 20%-kal nőtt az éhgyomri állapotban történő alkalmazáshoz képest (CI: 95,3–152,5%), és a felszívódás elhúzódott (medián  $t_{max}$  éhgyomri állapotban: 2,00 óra; étkezés után: 3,98 óra).

Egy *in vitro* vizsgálatban, a nintedanib kapszulák kis mennyiségű almaszósszal vagy csokoládépudinggal való összekeverése 15 percen belül nem befolyásolta a gyógyszer minőségét. A kapszula csak abban az esetben duzzadt meg, illetve deformálódott el, amikor ennél hosszabb ideig érintkezett a pépes étellel, mivel a zselatinkapszula héja magába szívta a vizet. Éppen ezért a kapszula pépes étellel történő bevétele várhatóan nem változtatja meg a klinikai hatást, amennyiben a bevétel azonnal megtörténik.

A nintedanib egészséges felnőtt férfi alanyok körében végzett, egyszeri adagolású, relatív biohasznosulási vizsgálata során vagy egy 100 mg-os lágy zselatin kapszulát, vagy négy 25 mg-os lágy zselatin kapszulát alkalmaztak, és a biohasznosulás mindkét kezelés esetében azonos volt.

### Eloszlás

A nintedanib legalább bifázisos diszpozíciós kinetikát követ. Intravénás infúzió után magas eloszlási térfogatot ( $V_{ss}$ : 1050 l, 45,0% gCV) figyeltek meg.

A nintedanib *in vitro* fehérjekötődése humán plazmában magas volt, 97,8%-os kötött frakcióval. A szérum albumin tekinthető a legfőbb kötőfehérjének. A nintedanib inkább a plazmában oszlik el, a vér-plazma eloszlási arány 0,869.

### Biotranszformáció

A nintedanib esetében a fő metabolikus reakció az észterázok általi hidrolitikus hasítás, amely a BIBF 1202 szabad sav molekularészt eredményezi. A BIBF 1202-t ezt követően az uridin 5'-difoszfo-glükuronoziltranszferáz enzimek (UGT-enzimek) – vagyis az UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 és UGT 1A10 – BIBF 1202 glükuroniddá alakítják át.

A nintedanib biotranszformációjáért csak kismértékben felelősek a CYP-enzimek, közülük elsősorban a CYP 3A4 enzim vesz részt a biotranszformációban. A fő CYP-függő metabolitot humán ADME- (felszívódás, eloszlás, biotranszformáció, elimináció) vizsgálatban nem lehetett kimutatni a plazmában. *In vitro* a CYP-függő metabolizmus 5%-ot, ezzel szemben az észterek általi hasítás körülbelül 25%-ot tett ki. Preklinikai vizsgálatokban a nintedanib, a BIBF 1202 és a BIBF 1202 glükuronid nem gátolta, illetve nem is indukálta a CYP-enzimeket. A nintedanib és a CYP-szubsztrátok, CYP-inhibitorok, illetve CYP-induktorok között ezért nem várhatók gyógyszerkölcsönhatások.

### Elimináció

Intravénás infúziót követően a teljes plazma-clearance magas volt (CL: 1390 ml/perc; 28,8% gCV). A gyógyszer változatlan hatóanyagának 48 órán belüli, vizelettel történő kiválasztódása a dózis kb. 0,05%-a (31,5% gCV) volt orális, és a dózis kb. 1,4%-a (24,2% gCV) intravénás beadást követően; a renális clearance 20 ml/perc (32,6% gCV) volt. [ $^{14}C$ ] nintedanib orális alkalmazását követően a gyógyszerrel összefüggő radioaktivitás kiválasztódásának fő útja a széklettel/epével történő kiválasztódás volt (a dózis 93,4%-a; 2,61% gCV). A renális excretio kismértékben (a dózis 0,649%-a, 26,3% gCV) járult hozzá a teljes clearance-hez. A teljes visszanyerési folyamat a dózis beadásától számított 4 napon belül volt befejezettnek (90% felettinek) tekinthető. A nintedanib terminális felezési

ideje 10 és 15 óra között volt (gCV% kb. 50%).

#### Linearitás/nonlinearitás

A nintedanib farmakokinetikája (PK) az idő függvényében lineárisnak tekinthető (vagyis az egyszeri dózisra vonatkozó adatok az ismételt dózisokra vonatkozó adatokból extrapolálhatóak). Ismételt alkalmazáskor a  $C_{\max}$  esetében 1,04-szoros, az  $AUC_{\tau}$  esetében pedig 1,38-szoros volt az akkumuláció. A nintedanib mélyponti koncentrációi több mint egy éven át állandóak maradtak.

#### Transzport

A nintedanib a P-gp szubsztrátja. A nintedanib ezen transzporterrel mutatott interakciós potenciálját illetően lásd a 4.5 pontot. A nintedanibról *in vitro* kimutatták, hogy nem szubsztrátja, illetve nem inhibitora az OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 vagy MRP-2 transzportereknek. A nintedanib a BCRP-nek sem szubsztrátja. *In vitro* csak az OCT-1-re, BCRP-re, és P-gp-re gyakorolt gyenge gátló hatást figyeltek meg, amelynek klinikai jelentősége vélhetően csekély. Ugyanez vonatkozik a nintedanib OCT-1 szubsztrátként való viselkedésére.

#### Különleges betegcsoportokban végzett populációs farmakokinetikai elemzés

A nintedanib farmakokinetikai tulajdonságai hasonlóak voltak egészséges önkénteseknél, IPF-ben, egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus fibrotizáló ILD-kben, SSc-ILD-ben szenvedő betegeknek és rákos betegeknek. Egy IPF-ben és nem kissejtes tüdőcarcinómában (non small cell lung cancer, NSCLC) szenvedő betegek bevonásával (N = 1191) végzett populációs farmakokinetikai elemzés és leíró jellegű vizsgálatok eredményei alapján a nintedanib-expozíciót nem befolyásolta a nem (testtömegre korrigálva), az enyhe és közepes fokú vesekárosodás (a kreatinin-clearance alapján meghatározva), az alkoholfogyasztás és a P-gp-genotípus. Populációs farmakokinetikai elemzések a nintedanib-expozícióra gyakorolt közepes mértékű hatásokat mutattak az életkortól, a testtölegtől és az etnikai hovatartozástól függően (lásd alább). Az expozícióban megfigyelt nagymértékű egyének közötti változatosság alapján ezek a hatások nem tekinthetők klinikailag jelentősnek (lásd 4.4 pont).

#### Életkor

A nintedanib-expozíció az életkorral lineárisan növekedett. Az  $AUC_{\tau,ss}$  45 éves betegek esetében 16%-kal csökkent, míg 76 éves betegek esetében 13%-kal nőtt a 62 éves medián életkorú betegekhez képest. Az elemzés által lefedett életkortartomány 29-től 85 évig terjedt. A populációnak körülbelül 5%-a volt 75 évesnél idősebb. Egy populációs farmakokinetikai modell alapján 75 éves és idősebb betegeknek a nintedanib-expozíció körülbelül 20-25%-os növekedését figyelték meg a 65 év alatti betegekhez képest.

#### Gyermekek és serdülők

Az InPedILD (1199.337) vizsgálat farmakokinetikai adatainak értékelése alapján a nintedanib testtömeg szerinti adagolási algoritmus alapján történő orális adagolása a felnőtt betegeknek megfigyelt tartományon belüli expozíciót eredményezett. Az  $AUC_{\tau,ss}$ -értékek mértani középértéke (mértani variációs együttható) alapján megfigyelt expozíció 175 ng/ml×óra (85,1%) volt 10 fő 6. és betöltött 12. életév közötti betegnél és 167 ng/ml×óra (83,6%) volt 23 fő 12. és betöltött 18. életév közötti betegnél.

Az InPedILD vizsgálat adatainak expozíció–válasz-elemzése az expozíció és az FVC várt %-os értéke, illetve az FVC Z-értéke közötti Emax-szerű kapcsolatot mutattak, hasonlóan a felnőttektől származó adatokhoz. Az FVC várt %-os értékére vonatkozóan az EC50 4,4 ng/ml (relatív standard hiba: 28,6%) volt, míg az FVC Z-értékére vonatkozóan az EC50 5,0 ng/ml (relatív standard hiba: 75,3%) volt.

A nintedanibot nem vizsgálták májkárosodásban szenvedő gyermekek és serdülők esetében. Fibrotizáló intersticiális tüdőbetegségben (ILD) és enyhe májkárosodásban (Child–Pugh A stádium) szenvedő gyermekeknek és serdülőknek a populációs farmakokinetikai modellezés azt mutatja, hogy a javasolt dóziscsökkentés (lásd 4.2 pont) a nintedanib enyhe májkárosodásban szenvedő (Child–Pugh A stádium) felnőttek esetében javasolt csökkentett dózis expozíciójának megfelelő expozíciókat eredményezne.

### *Testtömeg*

A testtömeg és a nintedanib-expozíció között fordított arányosságot figyeltek meg. Az  $AUC_{\tau,ss}$  50 kg-os betegek (5. percentilis) esetében 25%-kal nőtt, míg 100 kg-os betegek esetében (95. percentilis) 19%-kal csökkent a 71,5 kg-os medián testtömegű betegekhez képest.

### *Etnikai csoportok*

A nintedanib-expozíció középértéke kínai, tajvani és indiai betegek esetében 3350%-kal, japán betegek esetén 16%-kal magasabb volt, míg koreaiaknál 1622%-kal alacsonyabb volt a fehér bőrű betegekhez képest (testtömegre korrigálva). A fekete bőrű egyénektől származó adatok nagyon korlátozottak, de ugyanabba a tartományba esnek, mint a fehér bőrű betegeké.

### *Májkárosodás*

Egy erre a célra kialakított, egyszeri dózissal végzett I. fázisú vizsgálatban egészséges önkéntesekkel összehasonlítva a nintedanib  $C_{max}$  és AUC-értékeken alapuló expozíciója 2,2-szer nagyobb volt az enyhe májkárosodásban szenvedő önkénteseknél (Child-Pugh A stádium; 90%-os konfidenciaintervallum 1,3-3,7 a  $C_{max}$  esetén, míg 1,2-3,8 az AUC esetén). Egészséges önkéntesekkel összehasonlítva a közepes mértékű (Child-Pugh B stádiumú) májkárosodásban szenvedő önkénteseknél a  $C_{max}$  AUC-értékeken alapuló expozíció 7,6-szer (90%-os konfidenciaintervallum 4,4-13,2 a  $C_{max}$  esetén) és 8,7-szer nagyobb volt (90%-os konfidenciaintervallum 5,7-13,1 az AUC esetén). Súlyos (Child-Pugh C stádium) májkárosodásban szenvedő betegeket nem vizsgáltak.

### *Együttes kezelés pirfenidonnal*

Egy dedikált farmakokinetikai vizsgálatban a nintedanib és a pirfenidon egyidejű alkalmazását értékelték IPF-es betegek körében. Az 1. csoportban  $1 \times 150$  mg nintedanibot kaptak a betegek a pirfenidon dózisának napi  $3 \times 801$  mg-ra, dinamikus egyensúlyi állapotra történő emelése előtt és után ( $N = 20$  kezelt beteg). A 2. csoportban napi  $3 \times 801$  mg, dinamikus egyensúlyi állapotnak megfelelő pirfenidon-kezelést kaptak és farmakokinetikai elemzésen estek át legalább 7 nappal a napi  $2 \times 150$  mg nintedanibbal történő egyidejű kezelés ( $N = 17$  kezelt beteg) előtt és után. Az 1. csoportban a nintedanib  $C_{max}$ -értékek arányainak korrigált mértani középértéke (90%-os konfidenciaintervallummal [CI]) 93% (57%–151%) volt, a nintedanib  $AUC_{0-tz}$  értékeinek esetében pedig 96% (70%–131%) ( $n = 12$  az intraindividuális összehasonlításban). A 2. csoportban a pirfenidon  $C_{max,ss}$ -értékek arányainak korrigált mértani középértéke (90%-os CI) 97% (86%–110%), a pirfenidon  $AUC_{\tau,ss}$ -értékeinek esetében pedig 95% (86%–106%) ( $n = 12$  az intraindividuális összehasonlításban). Ezen eredmények alapján nincs bizonyíték számottevő farmakokinetikai gyógyszerköölcsönhatásra a kombinációban alkalmazott nintedanib és pirfenidon között (lásd 4.4 pont).

### *Együttes alkalmazás bozentánnal*

Egy célzott farmakokinetikai vizsgálatban egészséges önkénteseknél vizsgálták az Ofev bozentánnal történő együttes alkalmazását. Az önkéntesek az Ofev egyszeri, 150 mg-os dózisát kapták a bozentán 125 mg-os többszöri, napi kétszeri dózisát megelőzően és azt követően, dinamikus egyensúlyi állapotban. A nintedanib  $C_{max}$ -értékek arányainak korrigált mértani középértéke (90%-os konfidenciaintervallummal [CI]) 103% (86%–124%) volt, a nintedanib  $AUC_{0-tz}$ -értékeinek esetében pedig 99% (91%–107%) ( $n = 13$ ), ami arra utal, hogy a nintedanib és a bozentán együttes alkalmazása nem okoz változást a nintedanib farmakokinetikájában.

### *Együttes alkalmazás orális hormonális fogamzásgátlókkal*

Egy célzott farmakokinetikai vizsgálatban az SSc-ILD-ben szenvedő nőbetegek egyszeri dózisban 30 mikrogramm etinilösztadiol és 150 mikrogramm levonorgesztrel kombinációját kapták a napi kétszeri 150 mg nintedanib legalább 10 napig tartó adagolása előtt és után. A  $C_{max}$ -értékek arányainak korrigált mértani középértéke (90% konfidenciaintervallummal [CI]) etinilösztadiol esetében 117% (108%–127%;  $C_{max}$ ) és 101% (93%–111%;  $AUC_{0-tz}$ ), levonorgesztrel esetében pedig 101% (90%–113%;  $C_{max}$ ), illetve 96% (91%–102%;  $AUC_{0-tz}$ ) volt ( $n = 15$ ), ami azt jelzi, hogy a nintedanib egyidejű alkalmazása nincs jelentős hatással az etinilösztadiol és a levonorgesztrel plazmaexpozíciójára.

### *Expozíció–válasz összefüggés*

Az IPF-ben és egyéb, progresszív fenotípusú, krónikus, fibrotizáló ILD-kben szenvedő betegeknél

végzett expozíció–válasz elemzések gyenge összefüggést mutattak a nintedanib plazmaexpozíciója, illetve az emelkedett GPT- és/vagy GOT-szint között. A tényleges beadott dózis pontosabb jelzője lehet a bármilyen fokú hasmenés kialakulási kockázatának még akkor is, ha a plazmaexpozíció mint kockázats meghatározó tényező nem zárható ki (lásd 4.4 pont).

A gyermekgyógyászati populáció expozíció–válasz elemzéseit lásd a Gyermekek és serdülők című alponban.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

#### Általános toxikológia

Patkányoknál és egereknél egyszeri dózissal végzett toxicitási vizsgálatok azt mutatták, hogy a nintedanib akut toxicitási potenciálja alacsony. Fiatal patkányokkal végzett ismételt adagolási toxicitási vizsgálatok során a zománc és a dentin irreverzibilis elváltozásait figyelték meg a folyamatosan gyorsan növekvő metszőfogaknál, a kisórlóknél és a nagyórlóknél azonban nem. Ezenkívül az epiphysis fugák megvastagodását figyelték meg a csont növekedési fázisai során, amely a kezelés abbahagyása után reverzibilisnek bizonyult. Ezek az elváltozások más VEGFR-2-gátlók alkalmazása kapcsán is ismertek, és a gyógyszercsoportra jellemző hatásoknak tekinthetők.

A hasmenést és hányást csökkent táplálékbevitel kísérte, és nem rágcsálókkal végzett toxicitási vizsgálatokban a testtömeg csökkenését figyelték meg.

Patkányoknál, kutyáknál és cynomolgus majmoknál májenzimszint-emelkedés nem volt igazolható. Nem súlyos mellékhatás, például hasmenés következményeként fellépő enyhe fokú májenzimszint-emelkedést csak rhesus majmoknál figyeltek meg.

#### Reprodukciós toxicitás

Patkányoknál embryofoetalis letalitást és teratogén hatásokat figyeltek meg a naponta kétszer 150 mg-os maximálisan ajánlott humán dózis (MRHD) melletti humán expozíciónál alacsonyabb expozíciós szintek mellett. Az axialis vázrendszer fejlődésére és a nagy artériák fejlődésére gyakorolt hatásokat szintén észleltek szubterápiás expozíciós szintek mellett.

Nyulaknál az MRHD mellett létrejövőnél körülbelül 3-szor magasabb expozíció mellett embryofoetalis letalitást és teratogén hatásokat figyeltek meg, de az axialis vázrendszer és a szív embryofoetalis fejlődésére gyakorolt nem egyértelmű hatásokat már a napi kétszer 150 mg-os MRHD mellett létrejövőnél alacsonyabb expozíció mellett is észleltek.

Egy patkányoknál végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatban az MRHD mellett létrejövőnél alacsonyabb expozíció mellett a pre- és postnatalis fejlődésére gyakorolt hatásokat figyeltek meg.

Patkányoknál a hímek nemzőképességének, valamint a korai embryonalis fejlődésnek a beágyazódásig terjedő vizsgálata nem tárt fel a hímek genitális traktusára és a hímek nemzőképességére gyakorolt hatást.

Patkányoknál az izotóppal jelölt nintedanib és/vagy metabolitjai kis mennyiségben kiválasztódtak az állat anyatejébe (a beadott dózis  $\leq 0,5\%$ -a).

Egereken és patkányokon végzett 2 éves karcinogénitási vizsgálatok alapján nincs bizonyíték a nintedanib karcinogén potenciáljára.

Genotoxicitási vizsgálatok a nintedanib esetében nem jeleztek mutagén potenciált.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

#### A kapszula tartalma

közepes lánchosszúságú trigliceridek  
szilárd zsír  
lecitin (szója) (E322)

#### Kapszulahéj

zselatin  
glicerín (85%)  
titán-dioxid (E171)  
vörös vas-oxid (E172)  
sárga vas-oxid (E172)

#### Jelölőfesték (kizárólag az Ofev 25 mg lágy kapszulára vonatkozik)

sellak  
fekete vas-oxid (E172)  
propilén-glikol (E1520)

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Ofev 25 mg lágy kapszula

4 év

#### Ofev 100 mg és 150 mg lágy kapszula

3 év

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

#### Buboréksomagolás

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

#### Tartály

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó. A nedvességtől való védelem érdekében a tartály szorosan lezárva tartandó.

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

#### Ofev 25 mg lágy kapszula

Az Ofev 25 mg lágy kapszula a következő kiszerelésekben elérhető:

- 60 × 1 db lágy kapszula dózisonként perforált alumínium/alumínium buboréksomagolásban;
- 60 db lágy kapszula HDPE (műanyag) tartályban, csavaros kupakkal;
- 120 db lágy kapszula HDPE (műanyag) tartályban, csavaros kupakkal;
- 180 db lágy kapszula HDPE (műanyag) tartályban, csavaros kupakkal.

#### Ofev 100 mg lágy kapszula

Az Ofev 100 mg lágy kapszula a következő kiszerelésekben kapható:

- 30 × 1 db lágy kapszula dózisonként perforált alumínium/alumínium buboréksomagolásban;
- 60 × 1 db lágy kapszula dózisonként perforált alumínium/alumínium buboréksomagolásban.

#### Ofev 150 mg lágy kapszula

Az Ofev 150 mg lágy kapszula a következő kiszerelésekben kapható:

- 30 × 1 db lágy kapszula dózisonként perforált alumínium/alumínium buboréksomagolásban;
- 60 × 1 db lágy kapszula dózisonként perforált alumínium/alumínium buboréksomagolásban.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

#### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Abban az esetben, ha érintkezésbe kerül a kapszula tartalmával, azonnal bő vízzel kezét kell mosni (lásd 4.2 pont).

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

### **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

### **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

#### Ofev 25 mg lágy kapszula

EU/1/14/979/009

EU/1/14/979/010

EU/1/14/979/011

EU/1/14/979/012

#### Ofev 100 mg lágy kapszula

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

#### Ofev 150 mg lágy kapszula

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

### **9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2015. január 15.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2019. szeptember 23.

### **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## **B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

### **• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

### **• Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****A BUBORÉKCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (25 mg)****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ofev 25 mg lágy kapszula  
nintedanib

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

25 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Lágy kapszula

60 × 1 db lágy kapszula

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/979/009

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ofev 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### A TARTÁLY KÜLSŐ DOBOZA (25 mg)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ofev 25 mg lágy kapszula  
nintedanib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Lágy kapszula

60 db lágy kapszula  
120 db lágy kapszula  
180 db lágy kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében a tartály szorosan lezárva tartandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/979/010  
EU/1/14/979/011  
EU/1/14/979/012

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ofev 25 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### A BUBORÉKCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (100 mg)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ofev 100 mg lágy kapszula  
nintedanib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

100 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Lágy kapszula

30 × 1 db lágy kapszula

60 × 1 db lágy kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ofev 100 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### A BUBORÉKCSOMAGOLÁS KÜLSŐ DOBOZA (150 mg)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ofev 150 mg lágy kapszula  
nintedanib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

150 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Lágy kapszula

30 × 1 db lágy kapszula

60 × 1 db lágy kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

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

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Ofev 150 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (25 mg)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ofev 25 mg kapszula  
nintedanib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim (logó)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Használat előtt ne nyissa fel.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (100 mg)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ofev 100 mg kapszula  
nintedanib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim (logó)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Használat előtt ne nyissa fel.

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN  
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BUBORÉKCSOMAGOLÁS (150 mg)**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Ofev 150 mg kapszula  
nintedanib

**2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE**

Boehringer Ingelheim (logó)

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. EGYÉB INFORMÁCIÓK**

Használat előtt ne nyissa fel.

## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### A TARTÁLY CÍMKÉJE (25 mg)

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Ofev 25 mg lágy kapszula  
nintedanib

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

25 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szójalecitint tartalmaz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Lágy kapszula

60 db lágy kapszula  
120 db lágy kapszula  
180 db lágy kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Szájon át történő alkalmazásra.  
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.  
A nedvességtől való védelem érdekében a tartály szorosan lezárva tartandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/14/979/010  
EU/1/14/979/011  
EU/1/14/979/012

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA <DONÁCIÓ- ÉS KÉSZÍTMÉNY KÓDJA>**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Ofev 25 mg lágy kapszula nintedanib

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ofev, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ofev szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Ofev-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ofev-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az Ofev, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ofev az úgynevezett tirozinkináz-gátlók csoportjába tartozó nintedanib nevű hatóanyagot tartalmazza, amit a következő betegségek kezelésére alkalmaznak:

##### Idiopátiás tüdőfibrózis (IPF) felnőtteknél

Az IPF olyan betegség, amelyben a tüdőszövet megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik. Ennek következtében a hegesedés csökkenti a tüdőből a véráramba történő oxigénszállítási képességet, és a beteg nehezen tud mély levegőt venni. Az Ofev segít mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

##### Egyéb, progresszív megjelenésű (fenotípusú), krónikus, fibrotizáló intersticiális tüdőbetegségek (ILD-k) felnőtteknél

Az IPF mellett más olyan betegségek is léteznek, amelyekben a tüdőszövet megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik (tüdőfibrózis), és a betegség állapota egyre csak romlik (progresszív fenotípus). Ilyen betegség például a túlérzékenységi pneumonitisz, autoimmun ILD (például a reumatoid artritisszel összefüggésben fellépő ILD), idiopátiás nonspecifikus szövetközi tüdőgyulladás (intersticiális pneumónia), nem besorolható idiopátiás szövetközi tüdőgyulladás és egyéb ILD. Az Ofev segít mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

##### Klinikailag jelentős, progresszív, fibrotizáló intersticiális tüdőbetegség 6. és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél

Tüdőfibrózis alakulhat ki gyermekkori intersticiális tüdőbetegséggel (chILD) élő betegeknél. Ilyenkor az érintett gyermekek és serdülők tüdőszövege megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik. Az Ofev segít mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

##### Szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD) felnőtteknél, illetve 6 éves és annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél

A szisztémás szklerózis (SSc), más néven szkleroderma (vagy juvenilis szisztémás szklerózis gyermekeknél és serdülőknél) olyan ritka, krónikus autoimmun betegség, amely testszerte érinti a kötőszövetes állományt. Az SSc a bőr és egyéb belső szervek, például a tüdő fibrózisát (hegesedés és a

szövet megkeményedése) okozza. Ha a fibrózis érinti a tüdőt, akkor az állapotot intersticiális tüdőbetegségnek (ILD) nevezik, így a betegség neve SSc-ILD. A tüdő fibrózisa rontja az oxigén vérbe történő szállításának hatékonyságát, és csökken a légzési kapacitás. Az Ofev segít mérsékelni a tüdőszövet további hegesedését és merevvé válását.

## **2. Tudnivalók az Ofev szedése előtt**

### **Ne szedje az Ofevet**

- ha Ön terhes;
- ha allergiás a nintedanibra, a földimogyoróra, a szójára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Ofev szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha májproblémái vannak vagy voltak korábban,
- ha veseproblémái vannak vagy voltak korábban, vagy a vizeletében emelkedett mennyiségű fehérjét mutattak ki,
- ha véralvadási zavarai vannak vagy voltak korábban,
- ha véralvadásgátló gyógyszereket (például warfarint, fenprokumont vagy heparint) szed a vérrögképződés megelőzésének céljából,
- ha pirfenidont szed, mivel ez növelheti a hasmenés, hányinger, hányás és májproblémák kockázatát,
- ha szívproblémái vannak vagy voltak korábban (például szívroham),
- ha a közelmúltban műtéten esett át. A nintedanib befolyásolhatja a sebgyógyulást. Ezért az Ofev-kezelést műtét esetén általában leállítják egy időre. Kezelőorvosa dönti el, hogy mikor kezdheti újra a gyógyszer szedését.
- ha magas a vérnyomása,
- ha a vérnyomása kórosan magas a tüdőereiben (pulmonális magas vérnyomás),
- ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.

Ezen információk alapján kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztethet, például ellenőrizheti az Ön májműködését. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a vizsgálatok eredményeit, és eldönti, hogy kaphatja-e az Ofevet.

A gyógyszer szedése során azonnal közölje kezelőorvosával,

- ha hasmenése jelentkezik. Fontos a hasmenés korai kezelése (lásd 4. pont: Lehetséges mellékhatások);
- ha hány, vagy hányingere van;
- ha megmagyarázhatatlan tünetek jelentkeznek, például a bőr vagy a szemfehérje sárga elszíneződése (sárgaság), sötétbarna (teaszínű) vizelet, a has jobb felső részének fájdalma, a szokásosnál könnyebben jelentkező vérzés vagy véraláfutás, illetve fáradtság. Ezek súlyos májbetegségek tünetei lehetnek;
- ha erős hasi fájdalom van, láz, hidegrázás, hányinger, hányás jelentkezik, megkeményedik a hasfal vagy haspuffadás lép fel, mivel ezek a bélfal átlukadásának („emésztőrendszeri perforációnak”) a tünetei lehetnek. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha korábban peptikus fekélye vagy divertikulózis (a vastagbél kiöblösödése) volt, illetve ha jelenleg gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel (úgynevezett nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel) (ezeket fájdalomcsillapításra és a duzzanat kezelésére alkalmazzák) vagy szteroidokkal (ezeket gyulladások és allergiák esetén alkalmazzák) kezelik, mivel ez növelheti ezt a kockázatot;
- ha súlyos hasi fájdalmat vagy görcsöket tapasztal, és emellett vörös vér van a székletében vagy hasmenése van, mivel ezek a nem megfelelő vérellátásból eredő bélgyulladás tünetei lehetnek;
- ha valamelyik végtagjában fájdalom, duzzanat, vörösség, melegség jelentkezik, mivel ezek a vénák (a vérerek egyik típusa) egyikében keletkezett vérrög tünetei lehetnek;
- ha mellkasában, tipikusan a test bal oldalán, nyomás vagy fájdalom, nyak-, állkapocs-, váll- vagy karfájdalom, felgyorsult szívverés, légszomj, hányinger, hányás jelentkezik, mivel

- ezek a szívroham tünetei lehetnek;
- ha bármilyen nagyobb vérzése van;
- ha véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot vagy zavartságot tapasztal. Ez a vérerek károsodásának a jele lehet, amely állapotot trombotikus mikroangiopátiának (TMA) nevezzük;
- ha az alábbi tüneteket tapasztalja: fejfájás, látászavar, zavartság, görcsrohamok vagy egyéb idegrendszeri zavarok, mint például a kar vagy láb gyengeségérzése, magas vérnyomással vagy anélkül. Ezek a poszterior reverzibilis encefalopátia szindrómának (PRES) nevezett, agyat érintő állapot tünetei lehetnek.

### **Gyermekek és serdülők**

Az Ofev-et 6 évesnél fiatalabb gyermekek nem szedhetik.

A kezelőorvosa a fogfejlődés befejeződéséig rendszeres fogászati vizsgálatot rendelhet, legalább 6 havonta, és a gyógyszer szedésének ideje alatt évente ellenőrizheti a növekedését (a csontok képalkotó vizsgálata).

### **Egyéb gyógyszerek és az Ofev**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható készítményeket is.

Az Ofev kölcsönhatásba léphet bizonyos egyéb gyógyszerekkel. A következő gyógyszerek növelhetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal fokozhatják a mellékhatások kockázatát (lásd 4. pont:

Lehetséges mellékhatások):

- gombafertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer (ketokonazol);
- bakteriális fertőzések kezelésére szolgáló gyógyszer (eritromicin);
- az immunrendszerre ható gyógyszer (ciklosporin).

A következő gyógyszerek csökkenthetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal csökkenthetik az Ofev hatásosságát:

- tbc kezelésére szolgáló antibiotikum (rifampicin);
- görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek (karbamazepin, fenitoin);
- depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény (közönséges orbáncfű).

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

#### Terhesség

Terhesség alatt ne szedje ezt a gyógyszert, mivel károsíthatja a méhében fejlődő magzatot, és születési rendellenességeket okozhat.

Az Ofev-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végeznie annak megerősítése céljából, hogy Ön nem terhes. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával.

#### Fogamzásgátlás

- A fogamzóképes nőknek az Ofev szedésének megkezdésekor, a kezelés alatt, valamint a kezelés abbahagyása után még legalább 3 hónapon át nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a terhesség megelőzése céljából.
- Kezelőorvosával meg kell beszélnie, hogy melyek az Ön számára legmegfelelőbb fogamzásgátló módszerek.
- Hányás és/vagy hasmenés vagy más emésztőrendszeri állapotok hatással lehetnek a szájon át alkalmazott hormonális fogamzásgátlók, például a fogamzásgátló tabletták felszívódására, ezáltal csökkenthetik azok hatékonyságát. Ezért amennyiben ezeket a tüneteket tapasztalja, keresse fel kezelőorvosát, hogy megbeszélhessék egy alternatív, megfelelőbb fogamzásgátló módszer alkalmazását.
- Ha az Ofev-kezelés alatt teherbe esik, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### Szoptatás

Az Ofev-kezelés alatt ne szoptasson, mivel fennállhat az újszülöttre, illetve csecsemőre ártalmas hatás kockázata.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Ofev kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha hányingere van.

### **Az Ofev szójalecitint tartalmaz**

Nem szedheti ezt a gyógyszert, ha allergiás a szójára vagy a földimogyoróra (lásd 2. pont: Ne szedje az Ofev-et).

## **3. Hogyan kell szedni az Ofevet?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kapszulákat naponta kétszer, körülbelül 12 óras különbséggel vegye be, minden nap nagyjából azonos időpontban, például egy kapszulát reggel és egy kapszulát este. Ez biztosítja, hogy a nintedanib folyamatosan állandó mennyiségben legyen jelen az Ön vérkeringésében. A kapszulát egészben nyelje le vízzel, és ne rágja szét a kapszulákat. A kapszulát étellel javasolt bevennie, vagyis étkezés közben vagy közvetlenül étkezés előtt vagy után. Ne nyissa fel, illetve ne törje össze a kapszulát (lásd 5. pont: Hogyan kell az Ofev-et tárolni?).

A nyelés megkönnyítése érdekében a kapszulákat beveheti kis mennyiségű (egy teáskanálnyi) hideg vagy szoba-hőmérsékletű puha étellel, mint amilyen az almaszósz vagy a csokoládépuding. A kapszulát azonnal, rágás nélkül nyelje le, a kapszula sértetlensége megőrzése érdekében.

### **Felnőttek**

Az ajánlott adag egy 150 mg-os kapszula naponta kétszer (összesen napi 300 mg). Ne vegyen be többet az ajánlott adagnál, ami naponta két Ofev 150 mg kapszula!

Ha szervezete nem viseli jól az Ofev kapszula napi kétszer 150 mg-os ajánlott adagját (a lehetséges mellékhatásokat lásd a 4. pontban), akkor kezelőorvosa csökkentheti az Ofev napi adagját. Ne csökkentse az adagot, illetve ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával!

Kezelőorvosa napi kétszer 100 mg-ra (összesen napi 200 mg) csökkentheti az Ön számára ajánlott adagot. Ebben az esetben kezelőorvosa az Ofev 100 mg kapszulát fogja felírni az Ön kezeléséhez. Amennyiben a napi adagját 200 mg/nap-ra csökkentették, akkor ne vegyen be többet az ajánlott adagnál, ami naponta két Ofev 100 mg kapszula.

### **Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél**

Az ajánlott adag a beteg testtömegétől függ.

Tájékoztassa a beteg kezelőorvosát, ha bármikor a kezelés ideje alatt a beteg testtömege 13,5 kg alatti. Tájékoztassa a kezelőorvost a beteg májbetegségeiről.

A kezelőorvos határozza meg a helyes adagot. A kezelőorvos a kezelés előrehaladtával módosíthatja az adagot.

Ha Ön vagy gyermeke nem tolerálja az Ofev kapszulák napi ajánlott adagját (lásd a lehetséges mellékhatásokat a 4. pontban), a kezelőorvos csökkentheti az Ofev napi adagját.

Ne csökkentse az adagot és ne hagyja abba a kezelést magától anélkül, hogy először ezt a beteg kezelőorvosával megbeszélné.

Az Ofev kapszulák testtömeg alapú adagolása gyermekek és serdülők esetében:

| Testtömegtartomány kilogrammban (kg) | Az Ofev adagja milligrammban (mg)                                            |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 13,5–22,9 kg                         | 50 mg (2 db 25 mg-os kapszula) naponta kétszer                               |
| 23,0–33,4 kg                         | 75 mg (3 db 25 mg-os kapszula) naponta kétszer                               |
| 33,5–57,4 kg                         | 100 mg (1 db 100 mg-os kapszula vagy 4 db 25 mg-os kapszula) naponta kétszer |
| 57,5 kg és afölött                   | 150 mg (1 db 150 mg-os kapszula vagy 6 db 25 mg-os kapszula) naponta kétszer |

#### **Ha az előírtnál több Ofev-et vett be**

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Ofev-et**

Ne vegyen be egyszerre két kapszulát, ha elfelejtette bevenni a korábbi adagját. Vegye be az Ofev következő adagját a kezelőorvosa, illetve gyógyszerésze által javasolt következő esedékes időpontban.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Ofev szedését**

Ne hagyja abba az Ofev szedését anélkül, hogy ezt először megbeszélné kezelőorvosával. Fontos, hogy minden nap bevegye a gyógyszert mindaddig, amíg kezelőorvosa rendeli Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Különösen figyeljen oda, ha a következő mellékhatások alakulnak ki Önnél az Ofev-kezelés alatt:

#### **Hasmenés (nagyon gyakori, 10 betegből több mint 1 beteget érinthet):**

A hasmenés kiszáradáshoz vezethet: ez folyadékvesztést és fontos sók (elektrolitok, például nátrium vagy kálium) vesztesét jelenti a szervezetből. A hasmenés első jeleinek észlelésekor bőségesen fogyasszon folyadékot, és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amint lehet, kezdjen el megfelelő hasmenés elleni kezelést, például loperamidot.

#### **A gyógyszerrel végzett kezelés során a következő egyéb mellékhatásokat figyelték meg.**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát.

#### **Idiopátiás tüdőfibrózis (IPF)**

##### *Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

##### *Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hányás;
- étvágytalanság;
- testtömegcsökkenés;

- vérzés;
- kiütés;
- fejfájás.

*Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vastagbélgyulladás;
- súlyos májproblémák;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- magas vérnyomás (hipertónia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- viszketés;
- szívroham;
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

*Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*

- veseelégtelenség;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artériadisszekció);
- az alábbi tünetekkel járó, az agyat érintő állapot: fejfájás, látászavar, zavartság, görcsrohamok vagy egyéb idegrendszeri zavarok, mint például a kar vagy láb gyengeségérzése, magas vérnyomással vagy anélkül (poszterior reverzibilis encefalopátia szindróma).

Egyéb, progresszív megjelenésű (fenotípusú), krónikus, fibrotikus szövetközi tüdőbetegségek (ILD-k)

*Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;
- hányás;
- étvágytalanság;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

*Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- testtömegcsökkenés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- vérzés;
- súlyos májproblémák;
- kiütés;
- fejfájás.

*Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vastagbélgyulladás;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- viszketés;
- szívroham;
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

*Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*

- veseelégtelenség;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artériadisszekció);

- az alábbi tünetekkel járó, az agyat érintő állapot: fejfájás, látászavar, zavartság, görcsrohamok vagy egyéb idegrendszeri zavarok, mint például a kar vagy láb gyengeségérzése, magas vérnyomással vagy anélkül (poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma).

#### Szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD)

*Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;
- hányás;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

*Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- vérzés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- étvágytalanság;
- testtömegcsökkenés;
- fejfájás.

*Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- vastagbélgyulladás;
- súlyos májproblémák;
- veseelégtelenség;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- kiütés;
- viszketés.

*Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*

- szívroham;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artériadisszekció);
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria);
- az alábbi tünetekkel járó, az agyat érintő állapot: fejfájás, látászavar, zavartság, görcsrohamok vagy egyéb idegrendszeri zavarok, mint például a kar vagy láb gyengeségérzése, magas vérnyomással vagy anélkül (poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma).

#### Fibrotikus intersticiális tüdőbetegségek (ILD-k) gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél jelentkező mellékhatások hasonlóak voltak a felnőtteknél tapasztalt mellékhatásokhoz.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen mellékhatást tapasztal.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Ofev-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon, a buboréksomagoláson vagy a tartályon feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az Ofev legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

Buboréksomagolás: A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Tartály: A nedvességtől való védelem érdekében a tartály szorosan lezárva tartandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt észleli, hogy a kapszulákat tartalmazó buboréksomagolás kinyílt vagy egy kapszula eltört.

Ha érintkezésbe kerül a kapszula tartalmával, azonnal mosson kezet bő vízzel (lásd 3. pont: Hogyan kell szedni az Ofev-et?).

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Ofev?**

- A készítmény hatóanyaga a nintedanib. 25 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).
- Egyéb összetevők:  
A kapszula tartalma: Közepes lánchosszúságú trigliceridek, szilárd zsír, szójalecitin (E322) (lásd 2. pont: Ne szedje az Ofev-et)  
Kapszulahéj: Zselatin, glicerin (85%), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172)  
Jelölőfesték: Sellak, fekete vas-oxid (E172), propilén-glikol (E1520)

### **Milyen az Ofev külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Ofev 25 mg kapszula narancssárga színű, átlátszatlan, ovális, lágy zselatin kapszula (körülbelül 8 × 5 mm), egyik oldalán fekete „25”-ös számmal jelölve.

Az Ofev 25 mg kapszula négyféle kiserelésben van forgalomban:

- 60 × 1 db lágy kapszula adagonként perforált alumínium/alumínium buboréksomagolásban
- 60 db lágy kapszula műanyag tartályban, csavaros kupakkal
- 120 db lágy kapszula műanyag tartályban, csavaros kupakkal
- 180 db lágy kapszula műanyag tartályban, csavaros kupakkal

Nem feltétlenül mindegyik kiserelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

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

**Norge**

Boehringer Ingelheim Danmark  
Norwegian branch  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor ehf.  
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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Ofev 100 mg lágy kapszula nintedanib

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ofev, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ofev szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Ofev-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ofev-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az Ofev, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ofev az úgynevezett tirozinkináz-gátlók csoportjába tartozó nintedanib nevű hatóanyagot tartalmazza, amit a következő betegségek kezelésére alkalmaznak:

##### Idiopátiás tüdőfibrózis (IPF) felnőtteknél

Az IPF olyan betegség, amelyben a tüdőszövet megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik. Ennek következtében a hegesedés csökkenti a tüdőből a véráramba történő oxigénszállítási képességet, és a beteg nehezen tud mély levegőt venni. Az Ofev segít mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

##### Egyéb, progresszív megjelenésű (fenotípusú), krónikus, fibrotizáló intersticiális tüdőbetegségek (ILD-k) felnőtteknél

Az IPF mellett más olyan betegségek is léteznek, amelyekben a tüdőszövet megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik (tüdőfibrózis), és a betegség állapota egyre csak romlik (progresszív fenotípus). Ilyen betegség például a túlérzékenységi pneumonitisz, autoimmun ILD (például a reumatoid artritisszel összefüggésben fellépő ILD), idiopátiás nonspecifikus szövetközi tüdőgyulladás (intersticiális pneumónia), nem besorolható idiopátiás szövetközi tüdőgyulladás és egyéb ILD. Az Ofev segít mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

##### Klinikailag jelentős, progresszív, fibrotizáló intersticiális tüdőbetegség 6. és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél

Tüdőfibrózis alakulhat ki gyermekkori intersticiális tüdőbetegséggel (chILD) élő betegeknél. Ilyenkor az érintett gyermekek és serdülők tüdőszövege megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik. Az Ofev segít mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

##### Szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD) felnőtteknél, illetve 6 éves és annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél

A szisztémás szklerózis (SSc), más néven szkleroderma (vagy juvenilis szisztémás szklerózis gyermekeknél és serdülőknél) olyan ritka, krónikus autoimmun betegség, ami testszerte érinti a kötőszövetes állományt. Az SSc a bőr és egyéb belső szervek, például a tüdő fibrózisát (hegesedés és a

szövet megkeményedése) okozza. Ha a fibrózis érinti a tüdőt, akkor az állapotot intersticiális tüdőbetegségnek (ILD) nevezik, így a betegség neve SSc-ILD. A tüdő fibrózisa rontja az oxigén vérbe történő szállításának hatékonyságát, és csökken a légzési kapacitás. Az Ofev segít mérsékelni a tüdőszövet további hegesedését és merevvé válását.

## **2. Tudnivalók az Ofev szedése előtt**

### **Ne szedje az Ofevet**

- ha Ön terhes;
- ha allergiás a nintedanibra, a földimogyoróra, a szójára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Ofev szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha májproblémái vannak vagy voltak korábban,
- ha veseproblémái vannak vagy voltak korábban, vagy a vizeletében emelkedett mennyiségű fehérjét mutattak ki,
- ha vérálvadási zavarai vannak vagy voltak korábban,
- ha vérálvadásgátló gyógyszereket (például warfarint, fenprokumont vagy heparint) szed a vérrögképződés megelőzésének céljából,
- ha pirfenidont szed, mivel ez növelheti a hasmenés, hányinger, hányás és májproblémák kockázatát,
- ha szívproblémái vannak vagy voltak korábban (például szívroham),
- ha a közelmúltban műtéten esett át. A nintedanib befolyásolhatja a sebgyógyulást. Ezért az Ofev-kezelést műtét esetén általában leállítják egy időre. Kezelőorvosa dönti el, hogy mikor kezdheti újra a gyógyszer szedését.
- ha magas a vérnyomása,
- ha a vérnyomása kórosan magas a tüdőereiben (pulmonális magas vérnyomás),
- ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.

Ezen információk alapján kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztethet, például ellenőrizheti az Ön májműködését. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a vizsgálatok eredményeit, és eldönti, hogy kaphatja-e az Ofevet.

A gyógyszer szedése során azonnal közölje kezelőorvosával,

- ha hasmenése jelentkezik. Fontos a hasmenés korai kezelése (lásd 4. pont: Lehetséges mellékhatások);
- ha hány, vagy hányingere van;
- ha megmagyarázhatatlan tünetek jelentkeznek, például a bőr vagy a szemfehérje sárga elszíneződése (sárgaság), sötétbarna (teaszínű) vizelet, a has jobb felső részének fájdalma, a szokásosnál könnyebben jelentkező vérzés vagy vérálfutás, illetve fáradtság. Ezek súlyos májbetegségek tünetei lehetnek;
- ha erős hasi fájdalom van, láz, hidegrázás, hányinger, hányás jelentkezik, megkeményedik a hasfal vagy haspuffadás lép fel, mivel ezek a bélfal átlyukadásának („emésztőrendszeri perforációnak”) a tünetei lehetnek. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha korábban peptikus fekélye vagy divertikulózis (a vastagbél kiöblösödése) volt, illetve ha jelenleg gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel (úgynevezett nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel) (ezeket fájdalomcsillapításra és a duzzanat kezelésére alkalmazzák) vagy szteroidokkal (ezeket gyulladások és allergiák esetén alkalmazzák) kezelik, mivel ez növelheti ezt a kockázatot;
- ha súlyos hasi fájdalmat vagy görcsöket tapasztal, és emellett vörös vér van a székletében vagy hasmenése van, mivel ezek a nem megfelelő vérellátásból eredő bélgyulladás tünetei lehetnek;
- ha valamelyik végtagjában fájdalom, duzzanat, vörösség, melegség jelentkezik, mivel ezek a vénák (a vérerek egyik típusa) egyikében keletkezett vérrög tünetei lehetnek;
- ha mellkasában, tipikusan a test bal oldalán, nyomás vagy fájdalom, nyak-, állkapocs, váll- vagy karfájdalom, felgyorsult szívverés, légszomj, hányinger, hányás jelentkezik, mivel ezek a

- szívroham tünetei lehetnek;
- ha bármilyen nagyobb vérzése van;
- ha véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot vagy zavartságot tapasztal. Ez a vérerek károsodásának a jele lehet, amely állapotot trombotikus mikroangiopátiának (TMA) nevezzük;
- ha az alábbi tüneteket tapasztalja: fejfájás, látászavar, zavartság, görcsrohamok vagy egyéb idegrendszeri zavarok, mint például a kar vagy láb gyengeségérzése, magas vérnyomással vagy anélkül. Ezek a poszterior reverzibilis enkefalopátia szindrómának (PRES) nevezett, agyat érintő állapot tünetei lehetnek.

### **Gyermekek és serdülők**

Az Ofev-et 6 évesnél fiatalabb gyermekek nem szedhetik.

A kezelőorvosa a fogfejlődés befejeződéséig rendszeres fogászati vizsgálatot rendelhet, legalább 6 havonta, és a gyógyszer szedésének ideje alatt évente ellenőrizheti a növekedését (a csontok képalkotó vizsgálata).

### **Egyéb gyógyszerek és az Ofev**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható készítményeket is.

Az Ofev kölcsönhatásba léphet bizonyos egyéb gyógyszerekkel. A következő gyógyszerek növelhetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal fokozhatják a mellékhatások kockázatát (lásd 4. pont:

Lehetséges mellékhatások):

- gombafertőzések kezelésre szolgáló gyógyszer (ketokonazol);
- bakteriális fertőzések kezelésre szolgáló gyógyszer (eritromicin);
- az immunrendszerre ható gyógyszer (ciklosporin).

A következő gyógyszerek csökkenthetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal csökkenthetik az Ofev hatásosságát:

- tbc kezelésére szolgáló antibiotikum (rifampicin);
- görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek (karbamazepin, fenitoin);
- depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény (közönséges orbáncfű).

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

#### Terhesség

Terhesség alatt ne szedje ezt a gyógyszert, mivel károsíthatja a méhében fejlődő magzatot, és születési rendellenességeket okozhat.

Az Ofev-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végeznie annak megerősítése céljából, hogy Ön nem terhes. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával.

#### Fogamzásgátlás

- A fogamzóképes nőknek az Ofev szedésének megkezdésekor, a kezelés alatt, valamint a kezelés abbahagyása után még legalább 3 hónapon át nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a terhesség megelőzése céljából.
- Kezelőorvosával meg kell beszélnie, hogy melyek az Ön számára legmegfelelőbb fogamzásgátló módszerek.
- Hányás és/vagy hasmenés vagy más emésztőrendszeri állapotok hatással lehetnek a szájon át alkalmazott hormonális fogamzásgátlók, például a fogamzásgátló tabletták felszívódására, ezáltal csökkenthetik azok hatékonyságát. Ezért amennyiben ezeket a tüneteket tapasztalja, keresse fel kezelőorvosát, hogy megbeszélhessék egy alternatív, megfelelőbb fogamzásgátló módszer alkalmazását.
- Ha az Ofev-kezelés alatt teherbe esik, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### Szoptatás

Az Ofev-kezelés alatt ne szoptasson, mivel fennállhat az újszülöttre, illetve csecsemőre ártalmas hatás kockázata.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Ofev kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha hányingere van.

### **Az Ofev szójalecitint tartalmaz**

Nem szedheti ezt a gyógyszert, ha allergiás a szójára vagy a földimogyoróra (lásd 2. pont: Ne szedje az Ofev-et).

## **3. Hogyan kell szedni az Ofevet?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kapszulákat naponta kétszer, körülbelül 12 óras különbséggel vegye be, minden nap nagyjából azonos időpontban, például egy kapszulát reggel és egy kapszulát este. Ez biztosítja, hogy a nintedanib folyamatosan állandó mennyiségben legyen jelen az Ön vérkeringésében. A kapszulát egészben nyelje le vízzel, és ne rágja szét a kapszulákat. A kapszulát étellel javasolt bevennie, vagyis étkezés közben vagy közvetlenül étkezés előtt vagy után. Ne nyissa fel, illetve ne törje össze a kapszulát (lásd 5. pont: Hogyan kell az Ofev-et tárolni?).

A nyelés megkönnyítése érdekében a kapszulákat beveheti kis mennyiségű (egy teáskanálnyi) hideg vagy szobahőmérsékletű puha étellel, mint amilyen az almaszósz vagy a csokoládépuding. A kapszulát azonnal, rágás nélkül nyelje le, a kapszula sértetlensége megőrzése érdekében.

### **Felnőttek**

Az ajánlott adag egy 100 mg-os kapszula naponta kétszer (összesen napi 200 mg). Ne vegyen be többet az ajánlott adagnál, ami naponta két Ofev 100 mg kapszula!

Ha szervezete nem viseli jól az Ofev kapszula napi kétszer 100 mg-os ajánlott adagját (a lehetséges mellékhatásokat lásd a 4. pontban), akkor kezelőorvosa tanácsolhatja Önnek a gyógyszer szedésének abbahagyását. Ne csökkentse az adagot, illetve ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával!

### **Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél**

Az ajánlott adag a beteg testtömegétől függ.

Tájékoztassa a beteg kezelőorvosát, ha bármikor a kezelés ideje alatt a beteg testtömege 13,5 kg alatti.

Tájékoztassa a kezelőorvost a beteg májbetegségeiről.

A kezelőorvos határozza meg a helyes adagot. A kezelőorvos a kezelés előrehaladtával módosíthatja az adagot.

Ha Ön vagy gyermeke nem tolerálja az Ofev kapszulák napi ajánlott adagját (lásd a lehetséges mellékhatásokat a 4. pontban), a kezelőorvos csökkentheti az Ofev napi adagját.

Ne csökkentse az adagot és ne hagyja abba a kezelést magától anélkül, hogy először ezt a kezelőorvosával megbeszélné.

Az Ofev kapszulák testtömeg alapú adagolása gyermekek és serdülők esetében:

| Testtömegtartomány kilogrammban (kg) | Az Ofev adagja milligrammban (mg)              |
|--------------------------------------|------------------------------------------------|
| 13,5–22,9 kg                         | 50 mg (2 db 25 mg-os kapszula) naponta kétszer |

|                    |                                                                              |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 23,0–33,4 kg       | 75 mg (3 db 25 mg-os kapszula) naponta kétszer                               |
| 33,5–57,4 kg       | 100 mg (1 db 100 mg-os kapszula vagy 4 db 25 mg-os kapszula) naponta kétszer |
| 57,5 kg és afölött | 150 mg (1 db 150 mg-os kapszula vagy 6 db 25 mg-os kapszula) naponta kétszer |

#### **Ha az előírtnál több Ofev-et vett be**

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Ofev-et**

Ne vegyen be egyszerre két kapszulát, ha elfelejtette bevenni a korábbi adagját. Vegye be az Ofev következő adagját a kezelőorvosa, illetve gyógyszerésze által javasolt következő esedékes időpontban.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Ofev szedését**

Ne hagyja abba az Ofev szedését anélkül, hogy ezt először megbeszélné kezelőorvosával. Fontos, hogy minden nap bevegye a gyógyszert mindaddig, amíg kezelőorvosa rendeli Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Különösen figyeljen oda, ha a következő mellékhatások alakulnak ki Önénél az Ofev-kezelés alatt:

#### **Hasmenés (nagyon gyakori, 10 betegből több mint 1 beteget érinthet):**

A hasmenés kiszáradáshoz vezethet: ez folyadékvesztést és fontos sók (elektrolitok, például nátrium vagy kálium) vesztesét jelenti a szervezetből. A hasmenés első jeleinek észlelésekor bőségesen fogyasszon folyadékot, és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amint lehet, kezdjen el megfelelő hasmenés elleni kezelést, például loperamidot.

#### **A gyógyszerrel végzett kezelés során a következő egyéb mellékhatásokat figyelték meg.**

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát.

#### Idiopátiás tüdőfibrozis (IPF)

##### *Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

##### *Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hányás;
- étvágytalanság;
- testtömegcsökkenés;
- vérzés;
- kiütés;
- fejfájás.

##### *Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vastagbélgyulladás;

- súlyos májproblémák;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- magas vérnyomás (hipertónia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- viszketés;
- szívroham;
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

*Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*

- veseelégtelenség;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artériadisszekció);
- az alábbi tünetekkel járó, az agyat érintő állapot: fejfájás, látászavar, zavartság, görcsrohamok vagy egyéb idegrendszeri zavarok, mint például a kar vagy láb gyengeségérzése, magas vérnyomással vagy anélkül (poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma).

Egyéb, progresszív megjelenésű (fenotípusú), krónikus, fibrotikus szövetközi tüdőbetegségek (ILD-k)

*Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;
- hányás;
- étvágytalanság;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

*Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- testtömegcsökkenés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- vérzés;
- súlyos májproblémák;
- kiütés;
- fejfájás.

*Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vastagbélgyulladás;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- viszketés;
- szívroham;
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

*Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*

- veseelégtelenség;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artériadisszekció);
- az alábbi tünetekkel járó, az agyat érintő állapot: fejfájás, látászavar, zavartság, görcsrohamok vagy egyéb idegrendszeri zavarok, mint például a kar vagy láb gyengeségérzése, magas vérnyomással vagy anélkül (poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma).

Szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD)

*Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;
- hányás;

- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

*Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- vérzés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- étvágytalanság;
- testtömegcsökkenés;
- fejfájás.

*Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- vastagbélgyulladás;
- súlyos májproblémák;
- veseelégtelenség;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- kiütés;
- viszketés.

*Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*

- szívroham;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artériadisszekció);
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria);
- az alábbi tünetekkel járó, az agyat érintő állapot: fejfájás, látászavar, zavartság, görcsrohamok vagy egyéb idegrendszeri zavarok, mint például a kar vagy láb gyengeségérzése, magas vérnyomással vagy anélkül (poszterior reverzibilis encefalopátia szindróma).

#### Fibrotikus intersticiális tüdőbetegségek (ILD-k) gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél jelentkező mellékhatások hasonlóak voltak a felnőtteknél tapasztalt mellékhatásokhoz.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen mellékhatást tapasztal.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található [elérhetőségeken](#) keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

### **5. Hogyan kell az Ofev-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az Ofev legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt észleli, hogy a kapszulákat tartalmazó buboréksomagolás kinyílt vagy egy kapszula eltört.

Ha érintkezésbe kerül a kapszula tartalmával, azonnal mosson kezet bő vízzel (lásd 3. pont: Hogyan

kell szedni az Ofev-et?).

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Ofev?**

- A készítmény hatóanyaga a nintedanib. 100 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).
- Egyéb összetevők:  
A kapszula tartalma: Közepes lánchosszúságú trigliceridek, szilárd zsír, szójalecitin (E322) (lásd 2. pont: Ne szedje az Ofev-et)
- Kapszulahéj: Zselatin, glicerin (85%), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172)

### **Milyen az Ofev külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Ofev 100 mg kapszula barack színű, átlátszatlan, hosszúkás, lágy zselatin kapszula (körülbelül 16 × 6 mm), egyik oldalán a Boehringer Ingelheim vállalat logójával és a „100”-as számmal jelölve.

Az Ofev 100 mg kapszula kétféle kiszerezésben van forgalomban:

- 30 × 1 db lágy kapszula adagonként perforált alumínium/alumínium buboréksomagolásban
- 60 × 1 db lágy kapszula adagonként perforált alumínium/alumínium buboréksomagolásban

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

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

**Norge**

Boehringer Ingelheim Danmark  
Norwegian branch  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor ehf.  
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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

### Ofev 150 mg lágy kapszula nintedanib

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

#### A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Ofev, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ofev szedése előtt
3. Hogyan kell szedni az Ofev-et?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ofev-et tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

#### 1. Milyen típusú gyógyszer az Ofev, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Ofev az úgynevezett tirozinkináz-gátlók csoportjába tartozó nintedanib nevű hatóanyagot tartalmazza, amit a következő betegségek kezelésére alkalmaznak:

##### Idiopátiás tüdőfibrózis (IPF) felnőtteknél

Az IPF olyan betegség, amelyben a tüdőszövet megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik. Ennek következtében a hegesedés csökkenti a tüdőből a véráramba történő oxigénszállítási képességet, és a beteg nehezen tud mély levegőt venni. Az Ofev segít mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

##### Egyéb, progresszív megjelenésű (fenotípusú), krónikus, fibrotizáló intersticiális tüdőbetegségek (ILD-k) felnőtteknél

Az IPF mellett más olyan betegségek is léteznek, amelyekben a tüdőszövet megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik (tüdőfibrózis), és a betegség állapota egyre csak romlik (progresszív fenotípus). Ilyen betegség például a túlérzékenységi pneumonitisz, autoimmun ILD (például a reumatoid artritisszel összefüggésben fellépő ILD), idiopátiás nonspecifikus szövetközi tüdőgyulladás (intersticiális pneumónia), nem besorolható idiopátiás szövetközi tüdőgyulladás és egyéb ILD. Az Ofev segít mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

##### Klinikailag jelentős, progresszív, fibrotizáló intersticiális tüdőbetegség 6. és betöltött 18. életév közötti gyermekeknél és serdülőknél

Tüdőfibrózis alakulhat ki gyermekkori intersticiális tüdőbetegséggel (chILD) élő betegeknél. Ilyenkor az érintett gyermekek és serdülők tüdőszövege megvastagszik, merevvé válik, és idővel hegesedik. Az Ofev segít mérsékelni a tüdő további hegesedését és merevvé válását.

##### Szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD) felnőtteknél, illetve 6 éves és annál idősebb gyermekeknél és serdülőknél

A szisztémás szklerózis (SSc), más néven szkleroderma (vagy juvenilis szisztémás szklerózis gyermekeknél és serdülőknél) olyan ritka, krónikus autoimmun betegség, amely testszerte érinti a kötőszövetes állományt. Az SSc a bőr és egyéb belső szervek, például a tüdő fibrózisát (hegesedés és a

szövet megkeményedése) okozza. Ha a fibrózis érinti a tüdőt, akkor az állapotot intersticiális tüdőbetegségnek (ILD) nevezik, így a betegség neve SSc-ILD. A tüdő fibrózisa rontja az oxigén vérbe történő szállításának hatékonyságát, és csökken a légzési kapacitás. Az Ofev segít mérsékelni a tüdőszövet további hegesedését és merevvé válását.

## **2. Tudnivalók az Ofev szedése előtt**

### **Ne szedje az Ofev-et**

- ha Ön terhes;
- ha allergiás a nintedanibra, a földimogyoróra, a szójára vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

Az Ofev szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével,

- ha májproblémái vannak vagy voltak korábban,
- ha veseproblémái vannak vagy voltak korábban, vagy vizeletében emelkedett mennyiségű fehérjét mutattak ki,
- ha véralvadási zavarai vannak vagy voltak korábban,
- ha véralvadásgátló gyógyszereket (például warfarint, fenprokumont vagy heparint) szed a vérrögképződés megelőzésének céljából,
- ha pirfenidont szed, mivel ez növelheti a hasmenés, hányinger, hányás és májproblémák kockázatát,
- ha szívproblémái vannak vagy voltak korábban (például szívroham),
- ha a közelmúltban műtéten esett át. A nintedanib befolyásolhatja a sebgyógyulást. Ezért az Ofev-kezelést műtét esetén általában leállítják egy időre. Kezelőorvosa dönti el, hogy mikor kezdheti újra a gyógyszer szedését.
- ha magas a vérnyomása,
- ha a vérnyomása kórosan magas a tüdőereiben (pulmonális magas vérnyomás),
- ha aneurizmája (az érfal kiboltosulása és meggyengülése) vagy érfalrepedése van vagy volt.

Ezen információk alapján kezelőorvosa vérvizsgálatokat végeztethet, például ellenőrizheti az Ön májműködését. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a vizsgálatok eredményeit, és eldönti, hogy kaphatja-e az Ofevet.

A gyógyszer szedése során azonnal közölje kezelőorvosával,

- ha hasmenése jelentkezik. Fontos a hasmenés korai kezelése (lásd 4. pont: Lehetséges mellékhatások);
- ha hány, vagy hányingere van;
- ha megmagyarázhatatlan tünetek jelentkeznek, például a bőr vagy a szemfehérje sárga elszíneződése (sárgaság), sötétbarna (teaszínű) vizelet, a has jobb felső részének fájdalma, a szokásosnál könnyebben jelentkező vérzés vagy véraláfutás, illetve fáradtság. Ezek súlyos májbetegségek tünetei lehetnek;
- ha erős hasi fájdalom van, láz, hidegrázás, hányinger, hányás jelentkezik, megkeményedik a hasfal vagy haspuffadás lép fel, mivel ezek a bélfal átlyukadásának („emésztőrendszeri perforációnak”) a tünetei lehetnek. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha korábban peptikus fekélye vagy divertikulózis (a vastagbél kiöblösödése) volt, illetve ha jelenleg gyulladáscsökkentő gyógyszerekkel (úgynevezett nem szteroid gyulladáscsökkentőkkel) (ezeket fájdalomcsillapításra és a duzzanat kezelésére alkalmazzák) vagy szteroidokkal (ezeket gyulladások és allergiák esetén alkalmazzák) kezelik, mivel ez növelheti ezt a kockázatot;
- ha súlyos hasi fájdalmat vagy görcsöket tapasztal, és emellett vörös vér van a székletében vagy hasmenése van, mivel ezek a nem megfelelő vérellátásból eredő bélgyulladás tünetei lehetnek;
- ha valamelyik végtagjában fájdalom, duzzanat, vörösség, melegség jelentkezik, mivel ezek a vénák (a vérerek egyik típusa) egyikében keletkezett vérrög tünetei lehetnek;
- ha mellkasában, tipikusan a test bal oldalán, nyomás vagy fájdalom, nyak-, állkapocs, váll- vagy karfájdalom, felgyorsult szívverés, légszomj, hányinger, hányás jelentkezik, mivel ezek a

- szívroham tünetei lehetnek;
- ha bármilyen nagyobb vérzése van;
- ha véraláfutást, vérzést, lázat, fáradtságot vagy zavartságot tapasztal. Ez a vérerek károsodásának a jele lehet, amely állapotot trombotikus mikroangiopátiának (TMA) nevezzük;
- ha az alábbi tüneteket tapasztalja: fejfájás, látászavar, zavartság, görcsrohamok vagy egyéb idegrendszeri zavarok, mint például a kar vagy láb gyengeségérzése, magas vérnyomással vagy anélkül. Ezek a poszterior reverzibilis enkefalopátia szindrómának (PRES) nevezett, agyat érintő állapot tünetei lehetnek.

### **Gyermekek és serdülők**

Az Ofev-et 6 évesnél fiatalabb gyermekek nem szedhetik.

A kezelőorvosa a fogfejlődés befejeződéséig rendszeres fogászati vizsgálatot rendelhet, legalább 6 havonta, és a gyógyszer szedésének ideje alatt évente ellenőrizheti a növekedését (a csontok képalkotó vizsgálata).

### **Egyéb gyógyszerek és az Ofev**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a gyógynövénykészítményeket és a vény nélkül kapható készítményeket is.

Az Ofev kölcsönhatásba léphet bizonyos egyéb gyógyszerekkel. A következő gyógyszerek növelhetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal fokozhatják a mellékhatások kockázatát (lásd 4. pont:

Lehetséges mellékhatások):

- gombafertőzések kezelésre szolgáló gyógyszer (ketokonazol);
- bakteriális fertőzések kezelésre szolgáló gyógyszer (eritromicin);
- az immunrendszerre ható gyógyszer (ciklosporin).

A következő gyógyszerek csökkenthetik a nintedanib vérben mérhető szintjét, ezáltal csökkenthetik az Ofev hatásosságát:

- tbc kezelésére szolgáló antibiotikum (rifampicin);
- görcsrohamok kezelésére szolgáló gyógyszerek (karbamazepin, fenitoin);
- depresszió kezelésére alkalmazott gyógynövénykészítmény (közönséges orbáncfű).

### **Terhesség és szoptatás**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

#### Terhesség

Terhesség alatt ne szedje ezt a gyógyszert, mivel károsíthatja a méhében fejlődő magzatot, és születési rendellenességeket okozhat.

Az Ofev-kezelés megkezdése előtt terhességi tesztet kell végeznie annak megerősítése céljából, hogy Ön nem terhes. Kérjük, beszéljen kezelőorvosával.

#### Fogamzásgátlás

- A fogamzóképes nőknek az Ofev szedésének megkezdésekor, a kezelés alatt, valamint a kezelés abbahagyása után még legalább 3 hónapon át nagy hatékonyságú fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a terhesség megelőzése céljából.
- Kezelőorvosával meg kell beszélnie, hogy melyek az Ön számára legmegfelelőbb fogamzásgátló módszerek.
- Hányás és/vagy hasmenés vagy más emésztőrendszeri állapotok hatással lehetnek a szájon át alkalmazott hormonális fogamzásgátlók, például a fogamzásgátló tabletták felszívódására, ezáltal csökkenthetik azok hatékonyságát. Ezért amennyiben ezeket a tüneteket tapasztalja, keresse fel kezelőorvosát, hogy megbeszélhessék egy alternatív, megfelelőbb fogamzásgátló módszer alkalmazását.
- Ha az Ofev-kezelés alatt teherbe esik, vagy úgy gondolja, hogy terhes, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### Szoptatás

Az Ofev-kezelés alatt ne szoptasson, mivel fennállhat az újszülöttre, illetve csecsemőre ártalmas hatás kockázata.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Ofev kismértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeit. Ne vezessen gépjárművet és ne kezeljen gépeket, ha hányingere van.

### **Az Ofev szójalecitint tartalmaz**

Nem szedheti ezt a gyógyszert, ha allergiás a szójára vagy a földimogyoróra (lásd 2. pont: Ne szedje az Ofev-et).

## **3. Hogyan kell szedni az Ofevet?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa vagy gyógyszerésze által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A kapszulákat naponta kétszer, körülbelül 12 óras különbséggel vegye be, minden nap nagyjából azonos időpontban, például egy kapszulát reggel és egy kapszulát este. Ez biztosítja, hogy a nintedanib folyamatosan állandó mennyiségben legyen jelen az Ön vérkeringésében. A kapszulát egészben nyelje le vízzel, és ne rágja szét a kapszulákat. A kapszulát étellel javasolt bevennie, vagyis étkezés közben vagy közvetlenül étkezés előtt vagy után. Ne nyissa fel, illetve ne törje össze a kapszulát (lásd 5. pont: Hogyan kell az Ofev-et tárolni?).

A nyelés megkönnyítése érdekében a kapszulákat beveheti kis mennyiségű (egy teáskanálnyi) hideg vagy szoba-hőmérsékletű puha étellel, mint amilyen az almaszósz vagy a csokoládépuding. A kapszulát azonnal, rágás nélkül nyelje le, a kapszula sértetlensége megőrzése érdekében.

### **Felnőttek**

Az ajánlott adag egy 150 mg-os kapszula naponta kétszer (összesen napi 300 mg). Ne vegyen be többet az ajánlott adagnál, ami naponta két Ofev 150 mg kapszula!

Ha szervezete nem viseli jól az Ofev kapszula napi kétszer 150 mg-os ajánlott adagját (a lehetséges mellékhatásokat lásd a 4. pontban), akkor kezelőorvosa csökkentheti az Ofev napi adagját. Ne csökkentse az adagot, illetve ne hagyja abba a kezelést anélkül, hogy beszélne kezelőorvosával!

Kezelőorvosa napi kétszer 100 mg-ra (összesen napi 200 mg) csökkentheti az Ön számára ajánlott adagot. Ebben az esetben kezelőorvosa az Ofev 100 mg kapszulát fogja felírni az Ön kezeléséhez. Amennyiben a napi adagját 200 mg/nap-ra csökkentették, akkor ne vegyen be többet az ajánlott adagnál, ami naponta két Ofev 100 mg kapszula.

### **Alkalmazás gyermekeknél és serdülőknél**

Az ajánlott adag a beteg testtömegétől függ.

Tájékoztassa a beteg kezelőorvosát, ha bármikor a kezelés ideje alatt a beteg testtömege 13,5 kg alatti. Tájékoztassa a kezelőorvost a beteg májbetegségeiről.

A kezelőorvos határozza meg a helyes adagot. A kezelőorvos a kezelés előrehaladtával módosíthatja az adagot.

Ha Ön vagy gyermeke nem tolerálja az Ofev kapszulák napi ajánlott adagját (lásd a lehetséges mellékhatásokat a 4. pontban), a kezelőorvosa csökkentheti az Ofev napi adagját.

Ne csökkentse az adagot és ne hagyja abba a kezelést magától anélkül, hogy először ezt a kezelőorvosával megbeszélné.

Az Ofev kapszulák testtömeg alapú adagolása gyermekek és serdülők esetében:

| Testtömegtartomány kilogrammban (kg) | Az Ofev adagja milligrammban (mg)                                            |
|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|
| 13,5–22,9 kg                         | 50 mg (2 db 25 mg-os kapszula) naponta kétszer                               |
| 23,0–33,4 kg                         | 75 mg (3 db 25 mg-os kapszula) naponta kétszer                               |
| 33,5–57,4 kg                         | 100 mg (1 db 100 mg-os kapszula vagy 4 db 25 mg-os kapszula) naponta kétszer |
| 57,5 kg és afölött                   | 150 mg (1 db 150 mg-os kapszula vagy 6 db 25 mg-os kapszula) naponta kétszer |

#### **Ha az előírtnál több Ofev-et vett be**

Azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Ofev-et**

Ne vegyen be egyszerre két kapszulát, ha elfelejtette bevenni a korábbi adagját. Vegye be az Ofev következő adagját a kezelőorvosa, illetve gyógyszerésze által javasolt következő esedékes időpontban.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Ofev szedését**

Ne hagyja abba az Ofev szedését anélkül, hogy ezt először megbeszélné kezelőorvosával. Fontos, hogy minden nap bevegye a gyógyszert mindaddig, amíg kezelőorvosa rendeli Önnek.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

## **4. Lehetséges mellékhatások**

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Különösen figyeljen oda, ha a következő mellékhatások alakulnak ki Önnél az Ofev-kezelés alatt:

#### **Hasmenés (nagyon gyakori, 10 betegből több mint 1 beteget érinthet):**

A hasmenés kiszáradáshoz vezethet: ez folyadékvesztést és fontos sók (elektrolitok, például nátrium vagy kálium) vesztesét jelenti a szervezetből. A hasmenés első jeleinek észlelésekor bőségesen fogyasszon folyadékot, és azonnal forduljon kezelőorvosához. Amint lehet, kezdjen el megfelelő hasmenés elleni kezelést, például loperamidot.

#### **A gyógyszerrel végzett kezelés során a következő egyéb mellékhatásokat figyelték meg.**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát.

#### Idiopátiás tüdőfibrózis (IPF)

##### *Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

##### *Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hányás;
- étvágytalanság;
- testtömegcsökkenés;

- vérzés;
- kiütés;
- fejfájás.

*Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vastagbélgyulladás;
- súlyos májproblémák;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- magas vérnyomás (hipertónia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- viszketés;
- szívroham;
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

*Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)*

- veseelégtelenség;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artériadisszekció);
- az alábbi tünetekkel járó, az agyat érintő állapot: fejfájás, látászavar, zavartság, görcsrohamok vagy egyéb idegrendszeri zavarok, mint például a kar vagy láb gyengeségérzése, magas vérnyomással vagy anélkül (poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma).

Egyéb, progresszív megjelenésű (fenotípusú), krónikus, fibrotikus szövetközi tüdőbetegségek (ILD-k)

*Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;
- hányás;
- étvágytalanság;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

*Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- testtömegcsökkenés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- vérzés;
- súlyos májproblémák;
- kiütés;
- fejfájás.

*Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- hasnyálmirigy-gyulladás;
- vastagbélgyulladás;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- viszketés;
- szívroham;
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria).

*Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*

- veseelégtelenség;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artériadisszekció);

- az alábbi tünetekkel járó, az agyat érintő állapot: fejfájás, látászavar, zavartság, görcsrohamok vagy egyéb idegrendszeri zavarok, mint például a kar vagy láb gyengeségérzése, magas vérnyomással vagy anélkül (poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma).

#### Szisztémás szklerózissal társuló intersticiális tüdőbetegség (SSc-ILD)

*Nagyon gyakori mellékhatás (10 betegből több mint 1 beteget érinthet):*

- hányinger;
- hányás;
- alhasi fájdalom;
- kóros májműködést jelző vérvizsgálati eredmények.

*Gyakori mellékhatás (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- vérzés;
- magas vérnyomás (hipertónia);
- étvágytalanság;
- testtömegcsökkenés;
- fejfájás.

*Nem gyakori mellékhatás (100-ból legfeljebb 1 beteget érinthet):*

- vastagbélgyulladás;
- súlyos májproblémák;
- veseelégtelenség;
- alacsony vérlemezkeszám (trombocitopénia);
- kiütés;
- viszketés.

*Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg):*

- szívroham;
- hasnyálmirigy-gyulladás;
- sárgaság, ami a bőr és a szemfehérjék magas bilirubinszint miatt kialakuló sárga elszíneződését jelenti;
- az érfal kiboltosulása és meggyengülése vagy érfalrepedés (aneurizma és artériadisszekció);
- hajhullás (alopécia);
- emelkedett mennyiségű fehérje a vizeletben (proteinuria);
- az alábbi tünetekkel járó, az agyat érintő állapot: fejfájás, látászavar, zavartság, görcsrohamok vagy egyéb idegrendszeri zavarok, mint például a kar vagy láb gyengeségérzése, magas vérnyomással vagy anélkül (poszterior reverzibilis enkefalopátia szindróma).

#### Fibrotikus intersticiális tüdőbetegségek (ILD-k) gyermekeknél és serdülőknél

A gyermekeknél és serdülőknél jelentkező mellékhatások hasonlóak voltak a felnőtteknél tapasztalt mellékhatásokhoz.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen mellékhatást tapasztal.

#### **Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## **5. Hogyan kell az Ofev-et tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az Ofev legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt észleli, hogy a kapszulákat tartalmazó buboréksomagolás kinyílt vagy egy kapszula eltört.

Ha érintkezésbe kerül a kapszula tartalmával, azonnal mosson kezet bő vízzel (lásd 3. pont: Hogyan kell szedni az Ofev-et?).

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Ofev?**

- A készítmény hatóanyaga a nintedanib. 150 mg nintedanibot tartalmaz kapszulánként (eszilát formájában).
- Egyéb összetevők:  
A kapszula tartalma: Közepes lánchosszúságú trigliceridek, szilárd zsír, szójalecitin (E322) (lásd 2. pont: Ne szedje az Ofev-et)  
Kapszulahéj: Zselatin, glicerin (85%), titán-dioxid (E171), vörös vas-oxid (E172), sárga vas-oxid (E172)

### **Milyen az Ofev külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Ofev 150 mg kapszula barna színű, átlátszatlan, hosszúkás, lágy zselatin kapszula (körülbelül 18 × 7 mm), egyik oldalán a Boehringer Ingelheim vállalat logójával és a „150”-es számmal jelölve.

Az Ofev 150 mg kapszula kétféle kiszerelésben van forgalomban:

- 30 × 1 db lágy kapszula adagonként perforált alumínium/alumínium buboréksomagolásban
- 60 × 1 db lágy kapszula adagonként perforált alumínium/alumínium buboréksomagolásban

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

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

**Norge**

Boehringer Ingelheim Danmark  
Norwegian branch  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor ehf.  
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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.