

ANNESS I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ofev 25 mg kapsuli rotob
Ofev 100 mg kapsuli rotob
Ofev 150 mg kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Ofev 25 mg kapsuli rotob

Kapsula ratba waħda fiha 25 mg ta' nintedanib (bħala esilate)

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula ratba ta' 25 mg fiha 0.3 mg ta' soya lecithin.

Ofev 100 mg kapsuli rotob

Kapsula ratba waħda fiha 100 mg ta' nintedanib (bħala esilate)

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula ratba ta' 100 mg fiha 1.2 mg ta' soya lecithin.

Ofev 150 mg kapsuli rotob

Kapsula ratba waħda fiha 150 mg ta' nintedanib (bħala esilate)

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kapsula ratba ta' 150 mg fiha 1.8 mg ta' soya lecithin.

Għal-lista shiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba (kapsula).

Ofev 25 mg kapsuli rotob

Ofev 25 mg kapsuli rotob huma kapsuli magħmulin minn ġelatina ratba ta' kulur orangjo, opaki, ovali (ta' madwar 8 × 5 mm), stampati fuq naħa waħda bin-numru "25" bl-iswed.

Ofev 100 mg kapsuli rotob

Ofev 100 mg kapsuli rotob huma kapsuli magħmulin minn ġelatina ratba ta' kulur il-ħawħ, opaki, oblungi (ta' madwar 16 × 6 mm), immarkati fuq naħa waħda bis-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim u n-numru "100".

Ofev 150 mg kapsuli rotob

Ofev 150 mg kapsuli rotob huma kapsuli magħmulin minn ġelatina ratba ta' kulur kannella, opaki, oblungi (ta' madwar 18 × 7 mm), immarkati fuq naħa waħda bis-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim u n-numru "150".

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Ofev huwa indikat fl-adulti għat-trattament tal-fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis).

Ofev huwa indikat ukoll fl-adulti għat-trattament ta' mard kroniku ieħor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv (ara sezzjoni 5.1).

Ofev huwa indikat fit-tfal u fl-adolesxenti b'età minn 6 snin sa 17-il sena għat-trattament ta' mard klinikament sinifikanti u progressiv tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi (ara sezzjoni 4.2 u 5.1).

Ofev huwa indikat fl-adulti, adolesxenti u tfal b'età minn 6 snin 'il fuq għat-trattament ta' marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Adulti: It-trattament għandu jinbeda minn tobba esperjenzati fl-immaniġġjar ta' mard li għalihom huwa approvat Ofev.

Pazjenti pedjatriċi: It-trattament għandu jinbeda biss wara l-involviment ta' tim multidixxiplinarju (tobba, radjoloġisti, patologi) b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi.

Pożoloġija

Adulti

- Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis)
- Mard kroniku iehor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv
- Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, systemic sclerosis associated interstitial lung disease)

Id-doża rakkomandata hi ta' 150 mg nintedanib darbtejn kuljum mogħtija b'intervall ta' madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin.

Id-doża ta' 100 mg darbtejn kuljum hi rakkomandata biss biex tintuża f'pazjenti li ma jittollerawx id-doża ta' 150 mg darbtejn kuljum.

Jekk tinqabeż doża, l-għoti għandu jitkompla fil-hin skedat li jmiss bid-doża rakkomandata. Jekk tinqabeż doża, il-pazjent m'għandux jieħu doża addizzjonali. M'għandhiex tingħata doża akbar mid-doża massima rakkomandata kuljum ta' 300 mg.

Aġġustamenti fid-doża

Minbarra t-trattament sintomatiku jekk applikabbli, l-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi ta' Ofev (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8) jista' jinkludi t-tnaqqis tad-doża u t-twaqqif temporanju sakemm ir-reazzjoni avversa speċifika tkun ittaffiet għal livelli li jippermettu l-kontinwazzjoni tat-terapija. It-trattament b'Ofev jista' jitkompla b'doża sħiħa (150 mg darbtejn kuljum f'pazjenti adulti) jew doża mnaqqsa (100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti adulti). Jekk pazjent adult ma jittollerax 100 mg darbtejn kuljum, it-trattament b'Ofev għandu jitwaqqaf.

Jekk id-dijarea, dardir u/jew rimettar jippersistu minkejja kura ta' appoġġ xierqa (inkluża terapija kontra r-rimettar), jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tat-trattament. It-trattament jista' jitkompla jew jinbeda mill-ġdid b'doża mnaqqsa (100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti adulti) jew b'doża sħiħa (150 mg darbtejn kuljum f'pazjenti adulti). F'każ ta' dijarea, dardir u/jew rimettar severi u li jippersistu minkejja trattament sintomatiku, it-terapija b'Ofev għandha titwaqqaf (ara sezzjoni 4.4).

F'każ ta' interruzzjonijiet minhabba żidiet f'aspartate aminotransferase (AST) jew alanine aminotransferase (ALT) ta' $> 3 \times$ il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN, upper limit of normal), meta t-transaminases jerġghu lura għall-valuri tal-linja bażi, it-trattament b'Ofev jista' jinbeda mill-ġdid b'doża mnaqqsa (100 mg darbtejn kuljum f'pazjenti adulti) li wara tista' tiġi mizjuda għad-doża sħiħa (150 mg darbtejn kuljum f'pazjenti adulti) (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi għat-tnaqqis tad-doża għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi

fil-popolazzjoni pedjatrika, ara t-Tabella 1.

Tfal u adolexxenti b'età minn 6 snin sa 17-il sena

- *Trattament ta' mard tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) klinikament sinifikanti, progressiv li jikkawża fibrozi*
- *Trattament ta' marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, systemic sclerosis associated interstitial lung disease)*

It-tkabbir għandu jiġi mmonitorjat b'mod regolari, u l-evalwazzjoni tal-bidla fil-pjanċi tat-tkabbir tal-epifisi permezz ta' immaġni tal-ghadam ta' kull sena hija rakkomandata f'pazjenti b'epifisi miftuħ. Għandha tiġi kkunsidrata interruzzjoni tat-trattament f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali ta' indeboliment tat-tkabbir jew bidliet fil-pjanċi tat-tkabbir tal-epifisi (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Għandu jsir eżami dentali orali regolament mill-inqas kull 6 xhur sakemm l-iżvilupp tad-dentatura jitlesta (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Id-doża rakkomandata ta' Ofev għal pazjenti pedjatriki b'età minn 6 snin sa 17-il sena hija bbażata fuq il-piż tal-pazjent u tingħata darbtejn kuljum, madwar 12-il siegħa 'l bogħod minn xulxin (ara Tabella 1). Id-doża għandha tiġi aġġustata skont il-piż hekk kif it-trattament javvanza.

Tabella 1: Doża ta' Ofev u rakkomandazzjoni għal doża mnaqqsa f'milligrammi (mg) skont il-piż tal-ġisem f'kilogrammi (kg) għal pazjenti pedjatriki b'età minn 6 snin sa 17-il sena

Firxa tal-piż	Doża ta' Ofev	Doża mnaqqsa ta' Ofev*
13.5** - 22.9 kg	50 mg (żewġ kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum	25 mg (kapsula waħda ta' 25 mg) darbtejn kuljum
23.0 - 33.4 kg	75 mg (tliet kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum	50 mg (żewġ kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum
33.5 - 57.4 kg	100 mg (kapsula waħda ta' 100 mg jew erba' kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum	75 mg (tliet kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum
57.5 kg u aktar	150 mg (kapsula waħda ta' 150 mg jew sitt kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum	100 mg (kapsula waħda ta' 100 mg jew erba' kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum
* Doża mnaqqsa hija rakkomandata fit-tfal u l-adolexxenti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh A) u għall immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi fil-popolazzjoni pedjatrika. Għal aktar informazzjoni dwar l-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi tal-medicina, ara hawn fuq.-		
** Piż inqas minn 13.5 kg: It-trattament għandu jiġi interrott f'każ li l-pazjent ikollu tnaqqis fil-piż għal inqas minn 13.5 kg.		

Popolazzjonijiet speċjali

Pazjenti anzjani (≥ 65 sena)

L-ebda differenzi globali fis-sigurtà u l-effikaċja ma ġew osservati f'pazjenti anzjani. L-ebda aġġustament *a-priori* fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti anzjani. Pazjenti li jkollhom ≥ 75 sena huma aktar probabbli li jkunu jeħtieġu tnaqqis fid-doża biex jimmaniġġjaw l-effetti avversi (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-kliwi

Aġġustament fid-doża tal-bidu f'pazjenti adulti u pedjatriki b'indeboliment minn hafif sa moderat tal-kliwi mhuwiex meħtieġ. Is-sigurtà, l-effikaċja, u l-farmakokinetika ta' nintedanib ma ġewx studjati f'pazjenti adulti u pedjatriki b'indeboliment sever tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 mL/min).

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti adulti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh A), id-doża rakkomandata ta' Ofev hija ta' 100 mg darbtejn kuljum b'intervall ta' madwar 12-il siegħa bejniethom. F'pazjenti pedjatriċi b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh A), hija rakkomandata doża tal-bidu mnaqqsa (ara tabella 1). F'pazjenti adulti u pedjatriċi b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh A), għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni jew it-twaqqif tat-trattament għall-immanigġjar ta' reazzjonijiet avversi. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nintedanib ma ġewx investigati f'pazjenti adulti u pedjatriċi b'indeboliment tal-fwied ikklassifikat bħala Child Pugh B u Ċ. It-trattament ta' pazjenti adulti u pedjatriċi b'indeboliment moderat (Child Pugh B) u sever (Child Pugh Ċ) tal-fwied b'Ofev mhux rakkomandat (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' nintedanib ma ġewx studjati f'pazjenti pedjatriċi b'età ta' inqas minn 6 snin. Għalhekk, it-trattament ta' tfal b'età ta' inqas minn 6 snin b'nintedanib mhux rakkomandat. Nintedanib ma ġiex studjat f'pazjenti b'piż ta' inqas minn 13.5 kg u għalhekk, mhux rakkomandat f'din il-popolazzjoni (ara sezzjoni 5.1).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ofev hu għal użu orali. Il-kapsuli għandhom jittiehdu mal-ikel, jinbelgħu sħaħ mal-ilma, u ma jridux jintmagħdu. Il-kapsula m'għandhiex tinfetħ jew titfarrak (ara sezzjoni 6.6). Il-kapsuli Ofev jistgħu jittiehdu ma' ammont żgħir (kuċċarina waħda) ta' ikel artab kiesaħ jew f'temperatura tal-kamra, bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina taċ-ċikkulata, u għandhom jinbelgħu mhux mingħuda immedjatament, biex jiġi żgurat li l-kapsula tibqa' intatta.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Tqala (ara sezzjoni 4.6)
- Sensittività eċċessiva għal nintedanib, karawett jew sojja, jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Disturbi gastrointestinali

Dijarea

Fil-provi kliniċi, id-dijarea kienet l-aktar reazzjoni avversa gastrointestinali rrapportata b'mod frekwenti (ara sezzjoni 4.8). Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, ir-reazzjoni avversa kienet ta' intensità hafifa sa moderata u seħhet matul l-ewwel 3 xhur ta' trattament.

Każijiet serji ta' dijarea li jwasslu għal deidratazzjoni u disturbi fl-elettroliti ġew irrappurtati wara t-tqegħid fis-suq. Il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati malli jfeġġu l-ewwel sinjali b'idratazzjoni adegwata u bi prodotti mediċinali kontra d-dijarea, eż. loperamide, u tista' tkun teħtieġ tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tat-trattament. It-trattament b'Ofev jista' jitkompla b'doża mnaqqsa jew b'doża sħiħa (ara sezzjoni 4.2). F'każ li d-dijarea severa tippersisti minkejja t-trattament sintomatiku, it-terapija b'Ofev għandha titwaqqaf.

Nawsja u rimettar

Nawsja u rimettar kienu reazzjonijiet avversi gastrointestinali rrapportati b'mod frekwenti (ara sezzjoni 4.8). Fil-maġġoranza tal-pazjenti bin-nawsja u r-rimettar, l-avveniment kien ta' intensità hafifa għal moderata. Fi provi kliniċi, nawsjja wasslet għat-twaqqif ta' Ofev f'sa 2.1 % tal-pazjenti u r-rimettar wassal għat-twaqqif ta' Ofev f'sa 1.4 % tal-pazjenti.

Jekk is-sintomi jippersistu minkejja kura ta' appoġġ xierqa (inkluż terapija antiemetika), jista' jkun meħtieġ tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-trattament. It-trattament jista' jitkompla b'doża mnaqqsa jew b'doża sħiħa (ara sezzjoni 4.2 Agġustamenti fid-doża). F'każ li s-sintomi severi jippersistu, it-terapija b'Ofev għandha titwaqqaf.

Funzjoni tal-fwied

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Ofev ma ġewx studjati f'pazjenti b'indeboliment moderat (Child Pugh B) jew sever (Child Pugh C) tal-fwied. Għalhekk, it-trattament b'Ofev mhux rakkomandat f'pazjenti b'hal dawn (ara sezzjoni 4.2). Fuq il-bażi ta' zieda fl-esponiment, ir-riskju ta' reazzjonijiet avversi jista' jiżdied f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif (Child Pugh A). Pazjenti adulti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh A) għandhom jiġu ttrattati b'doża mnaqqsa ta' Ofev (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

Każijiet ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina ġew osservati bi trattament b'nintedanib, inkluża ħsara severa fil-fwied b'riżultat fatali. Il-maġġoranza tal-avvenimenti epatiċi jsehhu fl-ewwel tliet xhur ta' trattament. Għalhekk, il-livelli ta' transaminase tal-fwied u bilirubina għandhom jiġu investigati qabel ma jinbeda t-trattament u matul l-ewwel xahar ta' trattament b'Ofev. Imbagħad il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati f'intervalli regolari matul ix-xahrejn ta' trattament ta' wara u perjodikament wara dan, eż. matul kull żjara tal-pazjent jew kif indikat klinikament.

Żidiet fl-enzimi tal-fwied (ALT, AST, alkaline phosphatase fid-demm (ALKP), gamma-glutamyltransferase (GGT), ara sezzjoni 4.8) u l-bilirubina kienu riversibbli mat-tnaqqis jew l-interruzzjoni tad-doża fil-maġġoranza tal-każijiet. Jekk jitkejlu żidiet fit-transaminases (AST jew ALT) ta' $> 3 \times \text{ULN}$, huwa rakkomandat tnaqqis fid-doża jew interruzzjoni tat-terapija b'Ofev u l-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-qrib. Meta t-transaminases jerġgħu lura għall-valuri tal-linja bażi, it-trattament b'Ofev jista' jitkompla bid-doża shiħa jew jiġi introdott mill-ġdid b'doża mnaqqsa li wara tista' tiġi miżjuda għad-doża shiħa (ara sezzjoni 4.2 Aġġustamenti fid-doża). Jekk kwalunkwe zieda fit-testijiet tal-fwied tkun assoċjata ma' sinjali jew sintomi kliniċi ta' ħsara fil-fwied, eż. suffeġra, it-trattament b'Ofev għandu jitwaqqaf b'mod permanenti. Kawżi alternattivi ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied għandhom jiġu investigati.

Pazjenti adulti b'piż tal-ġisem baxx ($< 65 \text{ kg}$), pazjenti Asjatiċi u nisa, għandhom riskju oghla ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied. L-esponiment għal nintedanib żdied b'mod lineari mal-età tal-pazjent, li jista' jirriżulta wkoll f'riskju oghla li jiżviluppaw żidiet fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjoni 5.2). Monitoraġġ mill-qrib hu rakkomandat f'pazjenti li jkollhom dawn il-fatturi ta' riskju.

Funzjoni tal-kliwi

Każijiet ta' indeboliment/insuffiċjenza tal-kliwi, f'xi każijiet b'riżultat fatali, ġew irrappurtati bl-użu ta' nintedanib (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati waqt it-terapija b'nintedanib, b'attenzjoni partikolari lil dawk il-pazjenti li juru fatturi ta' riskju għal indeboliment/insuffiċjenza tal-kliwi. F'każ ta' indeboliment/insuffiċjenza tal-kliwi, għandu jiġi kkunsidrat aġġustament tat-terapija (ara sezzjoni 4.2 Aġġustamenti fid-doża).

Emorraġija

L-inibizzjoni tar-riċetturi tal-fatturi tat-tkabbir endoteljali vaskulari (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) tista' tiġi assoċjata ma' riskju akbar ta' fsada.

Pazjenti b'riskju magħruf ta' fsada, inklużi pazjenti bi predispożizzjoni li huma jkunu wirtu għal fsada jew pazjenti li jkunu qed jirċievu doża shiħa ta' trattament antikoagulanti ma ġewx inklużi fil-provi kliniċi. Avvenimenti mhux serji u serji ta' fsada, li whud minnhom kienu fatali ġew irrappurtati fil-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq (inkluż f'pazjenti bi jew mingħajr terapija antikoagulanti jew prodotti mediċinali oħrajn li jistgħu jikkawżaw fsada). Għalhekk, dawn il-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'Ofev biss jekk il-benefiċċju mistenni huwa ikbar mir-riskju potenzjali.

Avvenimenti tromboemboliċi arterjali

Pazjenti bi storja medika riċenti ta' infart mijokardijaku jew puplesija ġew esklużi mill-provi kliniċi. Fil-provi kliniċi f'pazjenti adulti, avvenimenti tromboemboliċi arterjali ġew irrappurtati b'mod mhux frekwenti (Ofev 2.5 % kontra placebo 0.7 % għal INPULSIS; Ofev 0.9 % kontra placebo 0.9 % għal INBUILD; Ofev 0.7 % kontra placebo 0.7 % għal SENSICIS). Fil-provi INPULSIS, persentaġġ oghla ta' pazjenti kellhom infart mijokardijaku fil-grupp ta' Ofev (1.6 %) meta mqabbel mal-grupp tal-placebo (0.5 %), filwaqt li l-avvenimenti avversi li jirriflettaw mard iskemiku tal-qalb kienu b'bilanċjati bejn il-grupp ta' Ofev u dak bi placebo. Fil-prova INBUILD, infart mijokardijaku kien osservat bi frekwenza baxxa: Ofev 0.9 % kontra placebo 0.9 %. Fil-prova SENSICIS, infart

mijokardijaku kien osservat bi frekwenza baxxa fil-grupp tal-placebo (0.7 %) u ma kienx osservat fil-grupp ta' Ofev.

Għandha tintuża kawtela meta jiġu ttrattati pazjenti b'riskju kardjovaskulari oġġla li jinkludi mard magħruf tal-arterja koronarja. L-interruzzjoni tat-trattament għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' iskemija mijokardijaka akuta.

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-mogħdija tal-VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jista' jipprovmovi l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jinbeda Ofev, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat b'attenzjoni f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

Tromboemboliżmu fil-vini

Fil-provi kliniċi, ma kien osservat l-ebda riskju miżjud ta' tromboemboliżmu fil-vini f'pazjenti ttrattati b'nintedanib. Minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' nintedanib il-pazjenti jista' jkollhom riskju miżjud ta' avvenimenti tromboemboliċi.

Perforazzjonijiet gastrointestinali u kolite iskemika

Fil-provi kliniċi f'pazjenti adulti, il-frekwenza ta' pazjenti b'perforazzjoni kienet sa 0.3 % fiż-żewġ gruppi ta' trattament. Minhabba l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' nintedanib, il-pazjenti jista' jkollhom riskju miżjud ta' perforazzjonijiet gastrointestinali. Każijiet ta' perforazzjonijiet gastrointestinali u każijiet ta' kolite iskemika, li wħud minnhom kienu fatali, kienu rrapportati fil-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq. Kawtela partikulari għandha tintuża meta jiġu ttrattati pazjenti li kellhom operazzjoni addominali fil-passat, storja preċedenti ta' ulċerazzjoni peptika, mard divertikulari jew li jkunu qed jirċievu kortikosteroidi jew NSAIDs fl-istess waqt. Ofev għandu jinbeda biss mill-inqas 4 ġimgħat wara operazzjoni addominali. It-terapija b'Ofev għandha titwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti li jiżviluppaw perforazzjoni gastrointestinali jew kolite iskemika. B'mod eċċezzjonali, Ofev jista' jerga' jinbeda wara li kolite iskemika tgħaddi għal kollox u wara li ssir valutazzjoni b'attenzjoni tal-kondizzjoni tal-pazjent u ta' fatturi oħra ta' riskju.

Proteina eċċessiva fl-awrina fil-medda nefrotika u mikroangjopatija trombotika

Wara t-tqegħid fis-suq ġie rrapportat numru żgħir hafna ta' każijiet ta' proteina eċċessiva fl-awrina fil-medda nefrotika bi jew mingħajr indeboliment fil-funzjoni tal-kliewi. Sejbiet istoloġiċi f'każijiet individwali kienu konsistenti ma' mikroangjopatija glomerulari bi jew mingħajr trombi fil-kliewi. Kien osservat it-treġġiġh lura tas-sintomi wara li Ofev twaqqaf, f'xi każijiet bi proteina eċċessiva fl-awrina residwa. F'pazjenti li jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' sindrome nefrotiku għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament.

Inibituri tal-passaġġ ta' VEGF ġew assoċjati ma' mikroangjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*), inkluż numru żgħir hafna ta' rapporti ta' każijiet għal nintedanib. Jekk sejbiet tal-laboratorju jew kliniċi assoċjati ma' TMA jsejnhu f'pazjent li jkun qed jirċievi nintedanib, it-trattament b'nintedanib għandu jitwaqqaf u għandha titlesta evalwazzjoni bir-reqq għal TMA

Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*)

Wara t-tqegħid fis-suq ġew irrappurtati xi każijiet ta' sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*).

PRES hija disturb newroloġiku (ikkonfermata permezz ta' immaġini ta' reżonanza manjetika) li tista' tiġi osservata bħala wġiġh ta' ras, pressjoni għolja, disturbi fil-vista, aċċessjonijiet, letargija, konfużjoni u disturbi vizivi u newroloġiċi oħra, u tista' tkun fatali. PRES ġiet irrappurtata b'inibituri oħra ta' VEGF. Jekk ikun hemm suspett ta' PRES, it-trattament b'nintedanib irid jitwaqqaf. Il-bidu mill-ġdid tat-terapija b'nintedanib f'pazjenti li qabel kellhom PRES mhux magħruf u għandu jsir skont ir-rakkomandazzjoni tat-tabib.

Pressjoni għolja

L-għoti ta' Ofev jista' jgħolli l-pressjoni tad-demmm. Il-pressjoni tad-demmm sistematika għandha titkejjel perjodikament u skont kif ikun indikat klinikament.

Pressjoni pulmonari għolja

Data dwar l-użu ta' Ofev f'pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja hija limitata.

Pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja b'mod sinifikanti (indiċi kardijaku ≤ 2 L/min/m², jew epoprostenol/treprostinil parenterali, jew insuffiċjenza sinifikanti tan-naħa tal-lemin tal-qalb) ġew esklużi mill-provi INBUILD u SENSICIS.

Ofev m'għandux jintuża f'pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja severa. Huwa rakkomandat monitoraġġ mill-qrib f'pazjenti bi pressjoni pulmonari għolja ħafifa sa moderata.

Kumplikazzjoni fil-fejqan tal-feriti

Ma ġiet osservata l-ebda frekwenza miżjuda ta' indeboliment fil-fejqan tal-feriti fil-provi kliniċi. Ibbażat fuq il-mekkaniżmu ta' azzjoni nintedanib jista' jfikkil il-fejqan tal-feriti. Ma twettqu l-ebda studji ddedikati li nvestigaw l-effett ta' nintedanib fuq il-fejqan tal-feriti. Għalhekk, it-trattament b'Ofev għandu jinbeda biss jew – f'każ ta' interruzzjoni perioperattiva – jitkompla, ibbażat fuq gudiżżju kliniku ta' fejqan adegwat tal-feriti.

L-ġhoti flimkien ma' pirfenidone

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, it-trattament konkomitanti ta' nintedanib flimkien ma' pirfenidone kien investigat f'pazjenti b'IPF. Abbażi ta' dawn ir-riżultati, m'hemmx evidenza ta' interazzjoni farmakokinetika rilevanti bejn medicina u oħra bejn nintedanib u pirfenidone meta jingħataw flimkien (ara sezzjoni 5.2). Minhabba x-xebh fil-profilu ta' sigurtà għaž-żewġ prodotti medicinali, jistgħu jkunu mistennija reazzjonijiet avversi addittivi, inklużi avvenimenti avversi gastrointestinali u epatici. Il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' trattament konkomitanti b'pirfenidone għadu ma ġiex stabbilit.

Effett fuq l-intervall QT

L-ebda evidenza tat-titwil tal-QT ma ġiet osservata għal nintedanib fil-programm ta' provi kliniċi (Sezzjoni 5.1). Billi xi inibituri oħrajn ta' tyrosine kinase huma magħrufa li jkollhom effett fuq il-QT, għandu jkun hemm kawtela meta nintedanib jingħata f'pazjenti li jistgħu jiżviluppaw titwil tal-QTc.

Reazzjoni allergika

Prodotti tad-dieta tas-sojja huma magħrufin li jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi li jinkludu anafilassi severa fil-persuni li jkollhom allergija għas-sojja (ara sezzjoni 4.3). Pazjenti b'allergija magħrufa għall-proteini tal-karawett, għandhom riskju akbar ta' reazzjonijiet severi għall-preparazzjonijiet tas-sojja.

Popolazzjoni pedjatrika

Data dwar l-użu ta' nintedanib f'pazjenti pedjatriċi hija limitata għal sottogrupp żgħir ta' mard tal-interstizju tal-pulmun li jikkawża fibrozi (ara sezzjoni 5.1). Dan is-sottogrupp ma jkoprix l-etoloġiji kollha assoċjati ma' mard progressiv tal-interstizju tal-pulmun li jikkawża fibrozi f'pazjenti pedjatriċi.

Hemm incertezza akbar dwar id-daqs tal-benefiċċju tat-trattament f'pazjenti pedjatriċi milli fl-adulti.

Il-prekawzjonijiet ta' hawn fuq għal pazjenti adulti għandhom jiġu segwiti wkoll għall-pazjenti pedjatriċi.

Għal rakkomandazzjonijiet speċifiċi għat-tnaqqis tad-doża fil-popolazzjoni pedjatrika, ara Tabella 1.

Partikolaritajiet għall-popolazzjoni pedjatrika huma dettaljati hawn taħt:

Żvilupp u tkabbir tal-ġhadam

Fi studji ta' qabel l-użu kliniku ġew osservati bidliet reversibbli fil-pjanċi tat-tkabbir tal-epifisi (ara sezzjoni 5.3). Fil-prova klinika pedjatrika, ma kienx osservat tnaqqis sinifikanti fir-rata tat-tkabbir waqt li kienu qed jirċievu nintedanib. Madankollu, data dwar is-sigurtà fit-tul f'pazjenti pedjatriċi mhijiex disponibbli.

It-tkabbir għandu jiġi mmonitorjat b'mod regolari, u l-evalwazzjoni tal-bidla fil-pjanċi tat-tkabbir tal-epifisi permezz ta' immaġni tal-ġhadam ta' kull sena hija rakkomandata f'pazjenti b'epifisi miftuħ.

F'pazjenti li jiżviluppaw sinjali ta' indeboliment tat-tkabbir jew bidliet fil-pjanċi tat-tkabbir tal-epifisi għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament.

Disturbi fl-iżvilupp tas-snien

Disturbi fl-iżvilupp tas-snien kienu osservati fi studji ta' qabel l-użu kliniku (ara sezzjoni 5.3). Fil-prova klinika pedjatrika, ir-riskju ta' disturbi fl-iżvilupp tas-snien ma kienx ikkonfermat.

Bħala miżura ta' prekawzjoni, eżaminazzjoni orali tas-snien għandha ssir b'mod regolari mill-inqas kull 6 xhur sakemm l-iżvilupp u t-tluġ tas-snien ikun komplut.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Glikoproteina P (P-gp, *P-glycoprotein*)

Nintedanib hu substrat ta' P-gp (ara sezzjoni 5.2). L-ġhoti flimkien mal-inibitur potenti ta' P-gp ketoconazole żied l-esponiment għal nintedanib b'1.61 darba bbażat fuq l-AUC u b'1.83 darba ibbażat fuq is- C_{max} fi studju ddedikat dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u ohra. Fi studju dwar l-interazzjonijiet bejn mediċina u ohra bl-induttur potenti ta' P-gp rifampicin, l-esponiment għal nintedanib naqas għal 50.3 % ibbażat fuq l-AUC u għal 60.3 % ibbażat fuq is- C_{max} mal-ġhoti flimkien ma' rifampicin meta mqabbel mal-ġhoti ta' nintedanib waħdu. Jekk jingħataw flimkien ma' Ofev, inibituri qawwijin ta' P-gp (eż. ketoconazole, erythromycin jew cyclosporine) jistgħu jżidu l-esponiment għal nintedanib. F'każijiet bħal dawn, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għat-tollerabilità ta' nintedanib. L-immaniġġjar tar-reazzjonijiet avversi jista' jkun jehtieg l-interruzzjoni, it-tnaqqis fid-doża, jew it-twaqqif tat-terapija b'Ofev (ara sezzjoni 4.2).

Indutturi potenti ta' P-gp (eż. rifampicin, carbamazepine, phenytoin, u St. Johns Wort) jistgħu jnaqqsu l-esponiment għal nintedanib. Għandha tiġi kkunsidrata l-għażla ta' prodott mediċinali konkomitanti ieħor bl-ebda potenzjal jew b'potenzjal żgħir ta' induzzjoni ta' P-gp.

Enzimi taċ-ċitokroma (CYP)

Parti żgħira biss tal-bijotrasformazzjoni ta' nintedanib kienet tikkonsisti fil-passaġġi ta' CYP. Nintedanib u l-metaboliti tiegħu, il-parti ta' aċidu ħieles BIBF 1202 u l-glucuronide BIBF 1202 glucuronide tiegħu, ma inibixxewx u ma induċewx enzimi ta' CYP fi studji ta' qabel l-użu kliniku (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk, il-probabbiltà ta' interazzjonijiet bejn mediċina u ohra ma' nintedanib ibbażata fuq il-metaboliżmu ta' CYP hi kkunsidrata li hi baxxa.

L-ġhoti flimkien ma' prodotti mediċinali ohra

L-ġhoti ta' nintedanib flimkien ma' kontraċettivi ormonali orali ma bidilx il-farmakokinetika ta' kontraċettivi ormonali orali b'mod rilevanti (ara sezzjoni 5.2).

L-ġhoti ta' nintedanib flimkien ma' bosentan ma biddilx il-farmakokinetika ta' nintedanib (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal / Kontraċezzjoni

Nintedanib jista' jikkawża ħsara lill-fetu fil-bnedmin (ara sezzjoni 5.3). Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jingħataw parir biex jevitaw li joħorġu tqal waqt li jkun qed jirċievu trattament b'Ofev u biex jużaw metodi kontraċettivi effettivi ħafna fil-bidu ta', waqt u sa mill-inqas 3 xhur wara l-aħħar doża ta' Ofev. Nintedanib ma jaffettwax l-esponiment fil-plażma għal ethinylestradiol u levonorgestrel b'mod rilevanti (ara sezzjoni 5.2). L-effikaċja ta' kontraċettivi ormonali orali tista' tkun compromessa minn rimettar u/jew dijarea jew kondizzjonijiet ohra fejn l-assorbiment jista' jkun affettwat. Nisa li jiehdu kontraċettivi ormonali orali li jkollhom dawn il-kondizzjonijiet għandhom jiġu avżati biex jużaw metodu ta' kontraċezzjoni effettiv ħafna alternattiv.

Tqala

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar l-użu ta' Ofev f' nisa tqal, iżda studji ta' qabel l-użu kliniku fl-animalli wrew effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva ta' din is-sustanza attiva (ara sezzjoni 5.3). Billi nintedanib jista' jikkawża ħsara lill-fetu fil-bnedmin ukoll, m'għandux jintuża waqt it-tqala (ara sezzjoni 4.3) u għandu jsir ittestjar għat-tqala qabel it-trattament b'Ofev u waqt it-trattament kif xieraq.

Pazjenti nisa għandhom jingħataw parir biex javżaw lit-tabib jew lill-ispiżjar tagħhom jekk joħorġu tqal matul it-terapija b'Ofev.

Jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tirċievi Ofev, it-trattament għandu jitwaqqaf u għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigh

M'hemm l-ebda informazzjoni dwar it-tneħħija ta' nintedanib u l-metaboliti tiegħu fil-ħalib tas-sider tal-bniedem.

Studji ta' qabel l-użu kliniku wrew li ammonti żgħira ta' nintedanib u l-metaboliti tiegħu ($\leq 0.5\%$ tad-doża mogħtija) ġew immixxija fil-ħalib ta' firien li kienu qed iredgħu. Ir-riskju għat-trabi tat-twelid/trabi mhux eskluż. It-treddigh għandu jjeqaf waqt it-trattament b'Ofev.

Fertilità

Ibbażat fuq investigazzjonijiet ta' qabel l-użu kliniku, m'hemm l-ebda evidenza ta' indeboliment fil-fertilità tal-irġiel (ara sezzjoni 5.3). Minn studji dwar it-tossiċità subkronika u kronika, m'hemm l-ebda evidenza li l-fertilità fil-firien nisa tiġi indebolita f'livell ta' esponiment sistemiku paragonabbli ma' dak bid-doża massima rakkomandata għall-bniedem (MRHD, *maximum recommended human dose*) ta' 150 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ofev għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti waqt is-sewqan jew thaddim ta' magni waqt it-trattament b'Ofev.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fi provi kliniċi u matul l-esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq, l-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti assoċjati mal-użu ta' nintedanib kienu jinkludu dijarea, nawsja u rimettar, uġiġħ ta' żaqq, tnaqqis fl-aptit, tnaqqis fil-piż u żieda fl-enzimi tal-fwied.

Għall-immaniġġjar ta' reazzjonijiet avversi magħżula ara sezzjoni 4.4.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

It-tabella 2 tipprovdi sommarju tar-reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs, *adverse drug reactions*) skont il-Klassi tas-Sistemi u tal-Organ (SOC, *System Organ Class*) tal-MedDRA u l-kategorija ta' frekwenza bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1\,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10\,000$ sa $< 1/1\,000$), rari ħafna ($< 1/10\,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli).

Tabella 2: Sommarju ta' ADRs skont il-kategorija tal-frekwenza

Frekwenza			
Klassi tas-Sistemi u tal-Organi terminu ppreferut	Fibrozi pulmonari idjopatika	ILDs kroniċi ohra li jikkawżaw fibrozi b'fenotip progressiv	Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika
Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika			
Tromboċitopenija	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni			
Tnaqqis fil-piż	Komuni	Komuni	Komuni
Tnaqqis fl-aptit	Komuni	Komuni hafna	Komuni
Deidratazzjoni	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Disturbi fis-sistema nervuża			
Uġiġh ta' ras	Komuni	Komuni	Komuni
Sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa
Disturbi fil-qalb			
Infart mijokardjaku	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Disturbi vaskulari			
Fsada (ara sezzjoni 4.4)	Komuni	Komuni	Komuni
Pressjoni għolja	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa
Disturbi gastrointestinali			
Dijarea	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Nawsja	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Uġiġh addominali	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Rimettar	Komuni	Komuni hafna	Komuni hafna
Pankreatite	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Kolite	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Disturbi fil-fwied u fil-marrara			
Ħsara fil-fwied ikkawżata mill-mediċina	Mhux komuni	Komuni	Mhux komuni
Żieda fl-enzimi tal-fwied	Komuni hafna	Komuni hafna	Komuni hafna
Żieda fl-alanine aminotransferase (ALT)	Komuni	Komuni hafna	Komuni
Żieda fl-aspartate aminotransferase (AST)	Komuni	Komuni	Komuni
Żieda fil-gamma glutamyl transferase (GGT)	Komuni	Komuni	Komuni
Iperbilirubinemija	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Żieda fl-alkaline phosphatase (ALKP) fid-demm	Mhux komuni	Komuni	Komuni
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda			
Raxx	Komuni	Komuni	Mhux komuni
Ħakk	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux komuni
Alopeċja	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja			
Insuffiċjenza tal-kliwi (ara sezzjoni 4.4)	Mhux magħrufa	Mhux magħrufa	Mhux komuni
Proteina eċċessiva fl-awrina	Mhux komuni	Mhux komuni	Mhux magħrufa

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Dijarea

Fi provi kliniċi (ara sezzjoni 5.1), id-dijarea kienet l-aktar avveniment gastrointestinali rappurtat b'mod frekwenti. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-avveniment kellu intensità hafifa sa moderata. Aktar minn żewġ terzi tal-pazjenti li kellhom id-dijarea diġà kienu rappurtaw il-bidu ta' din matul l-ewwel tliet xhur ta' trattament. Fil-biċċa l-kbira tal-pazjenti, l-avvenimenti kienu mmanigġjati b'terapija kontra d-dijarea, tnaqqis fid-doża jew twaqqif tat-trattament (ara sezzjoni 4.4). Deskrizzjoni qasira tal-avvenimenti ta' dijarea rappurtati fil-provi kliniċi hija elenkata fit-Tabella 3:

Tabella 3: Id-dijarea fi provi kliniċi fuq medda ta' 52 ġimgha

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Plaċebo	Ofev	Plaċebo	Ofev	Plaċebo	Ofev
Dijarea	18.4 %	62.4 %	23.9 %	66.9 %	31.6 %	75.7 %
Dijarea Severa	0.5 %	3.3 %	0.9 %	2.4 %	1.0 %	4.2 %
Dijarea li wasslet għal tnaqqis fid-doża ta' Ofev	0 %	10.7 %	0.9 %	16.0 %	1.0 %	22.2 %
Dijarea li wasslet għall-waqfien ta' Ofev	0.2 %	4.4 %	0.3 %	5.7 %	0.3 %	6.9 %

Żieda fl-enzimi tal-fwied

Fil-provi INPULSIS, żidiet fl-enzimi tal-fwied (ara sezzjoni 4.4) kienu rappurtati fi 13.6 % kontra 2.6 % tal-pazjenti ttrattati b'Ofev u plaċebo, rispettivament. Fil-prova INBUILD, żidiet fl-enzimi tal-fwied kienu rappurtati fi 22.6 % kontra 5.7 % tal-pazjenti ttrattati b'Ofev u plaċebo, rispettivament. Fil-prova SENCIS, żidiet fl-enzimi tal-fwied kienu rappurtati fi 13.2 % kontra 3.1 % tal-pazjenti ttrattati b'Ofev u plaċebo, rispettivament. Iż-żidiet fl-enzimi tal-fwied kienu riversibbli u ma kienux assoċjati ma' mard tal-fwied evidenti klinikament.

Għal aktar informazzjoni dwar popolazzjonijiet speċjali, miżuri rakkomandati u aġġustamenti fid-dożaġġ f'każ ta' dijarea u żidiet fl-enzimi tal-fwied, irreferi wkoll għal sezzjonijiet 4.4 u 4.2, rispettivament.

Fsada

Fi provi kliniċi, il-frekwenza ta' pazjenti li kellhom fsada kienet kemmxejn oġġla f'pazjenti ttrattati b'Ofev jew kienet komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament (Ofev 10.3 % kontra plaċebo 7.8 % għal INPULSIS; Ofev 11.1 % kontra plaċebo 12.7 % għal INBUILD; Ofev 11.1 % kontra plaċebo 8.3 % għal SENCIS). Epistassi mhux serja kienet l-aktar avveniment ta' fsada frekwenti rappurtat. Avvenimenti serji ta' fsada sehhew bi frekwenzi baxxi fiż-2 gruppi ta' trattament (Ofev 1.3 % kontra plaċebo 1.4 % għal INPULSIS; Ofev 0.9 % kontra plaċebo 1.5 % għal INBUILD; Ofev 1.4 % kontra plaċebo 0.7 % għal SENCIS).

Avvenimenti ta' fsada ta' wara t-tqeghid fis-suq jinkludu iżda mhumiex limitati għas-sistemi tal-organi gastrointestinali, respiratorji u nervuża ċentrali, bl-aktar frekwenti huma gastrointestinali (ara sezzjoni 4.4).

Proteina eċċessiva fl-awrina

Fi provi kliniċi, il-frekwenza ta' pazjenti li kellhom proteina eċċessiva fl-awrina kienet baxxa u komparabbli bejn il-gruppi ta' trattament (Ofev 0.8 % kontra plaċebo 0.5 % għal INPULSIS; Ofev 1.5 % kontra plaċebo 1.8 % għal INBUILD; Ofev 1.0 % kontra plaċebo 0.0 % għal SENCIS). Is-sindrome nefrotiku ma ġiex irrappurtat fi provi kliniċi. Wara t-tqeghid fis-suq ġie rappurtat numru żgħir hafna ta' każijiet ta' proteina eċċessiva fl-awrina fil-medda nefrotika bi jew mingħajr indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi. Sejbiet istoloġiċi f'każijiet individwali kienu konsistenti ma' mikroangjopatija glomerulari bi jew mingħajr trombi fil-kliwi. Kien osservat it-treġġiġh lura tas-sintomi wara li Ofev twaqqaf, f'xi każijiet bi proteina eċċessiva fl-awrina residwa. F'pazjenti li

jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' sindrome nefrotiku għandha tiġi kkunsidrata l-interruzzjoni tat-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Hemm *data* limitata dwar is-sigurtà ta' nintedanib f'pazjenti pedjatriki.

Total ta' 39 pazjent b'età minn 6 snin sa 17-il sena ġew ittrattati fi prova randomised, double-blind, ikkontrollata bi placebo b'tul ta' 24 ġimgħa, segwit minn trattament open label b'nintedanib ta' tul varjabbli (ara sezzjoni 5.1). B'mod konsistenti mal-profil tas-sigurtà osservat f'pazjenti adulti b'IPF, ILDs b'fibrozi kroniċi oħra b'fenotip progressiv u SSc-ILD, l-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti b'nintedanib matul il-perjodu kkontrollat bil-placebo kienu dijarea (38.5 %), rimettar (26.9 %), dardir (19.2 %), uġiġħ addominali (19.2 %), u uġiġħ ta' ras (11.5 %).

Disturbi fil-fwied u fil-marrara rrapportati b'nintedanib matul il-perjodu kkontrollat bi placebo kienu ħsara fil-fwied (3.8 %) u żieda fit-test tal-funzjoni tal-fwied (3.8 %). Minhabba *data* limitata, mhuwiex ċert jekk ir-riskju ta' ħsara fil-fwied ikkawżata mill-medicina huwa simili fit-tfal meta mqabbel mal-adulti (ara sezzjoni 4.4).

Abbażi ta' sejbiet ta' qabel l-użu kliniku, l-għadam, it-tkabbir u l-iżvilupp tas-snien kienu immonitorjati bħala riskji potenzjali fil-prova klinika pedjatrika (ara sezzjoni 4.2, 4.4 u 5.3).

Il-perċentwal ta' pazjenti b'sejbiet patoloġiċi li ħarġu mat-trattament tal-pjanċa tat-tkabbir tal-epifisi, li kien simili fil-gruppi ta' trattament fil-ġimgħa 24 (7.7 % fiż-żewġ gruppi ta' trattament). Sa ġimgħa 52, il-perċentwal ta' pazjenti b'sejbiet patoloġiċi kien nintedanib/nintedanib: 11.5 % u placebo/nintedanib: 15.4 %.

Il-perċentwal ta' pazjenti b'sejbiet patoloġiċi li ħarġu mat-trattament wara eżami tas-snien jew permezz ta' immaġini, li kien ta' 46.2 % fil-grupp ta' nintedanib u 38.5 % fil-grupp tal-placebo sa ġimgħa 24. Sa ġimgħa 52, il-perċentwal ta' pazjenti b'sejbiet patoloġiċi kien nintedanib/nintedanib: 50.0 % u placebo/nintedanib: 46.2 %.

Data dwar is-sigurtà fit-tul f'pazjenti pedjatriki mhijiex disponibbli. Hemm incertezzi dwar l-impatt potenzjali fuq it-tkabbir, l-iżvilupp tas-snien, il-pubertà, u r-riskju ta' ħsara fil-fwied.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

M'hemm l-ebda antidot jew trattament speċifiku għal doża eċċessiva ta' Ofev. Żewġ pazjenti fil-programm tal-onkoloġija kellhom doża eċċessiva ta' massimu ta' 600 mg darbtejn kuljum sa tmint ijiem. Ir-reazzjonijiet avversi osservati kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' nintedanib, i.e. żieda fl-enzimi tal-fwied u sintomi gastrointestinali. Iż-żewġ pazjenti fiequ minn dawn ir-reazzjonijiet avversi. Fil-provi INPULSIS, pazjent wiehed kellu esponiment aċċidentali għal doża ta' 600 mg kuljum għal total ta' 21 ġurnata. Avveniment avvers mhux serju (nażofaringite) seħħ u fieq matul il-perjodu meta ngħatat id-doża mhux korretta, bl-ebda bidu ta' avvenimenti oħrajn irrapportati. F'każ ta' doża eċċessiva, it-trattament għandu jiġi interrott u jinbdew miżuri ġenerali ta' appoġġ kif xieraq.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' protein kinase, Kodiċi ATC:

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Nintedanib hu inibitur ta' tyrosine kinase ta' molekula żgħira inklużi r-riċettur tal-fattur tat-tkabbir derivat mill-plejtlits (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) α u β , ir-riċettur tal-fattur tat-tkabbir tal-fibroblast (FGFR, *fibroblast growth factor receptor*) 1-3, u VEGFR 1-3. Barra minn hekk, nintedanib jinibixxi l-kinases Lck (tyrosine-protein kinase speċifika għall-limfoċiti), Lyn (tyrosine-protein kinase lyn), Src (proto-oncogene tyrosine-protein kinase src), u CSF1R (riċettur tal-fattur 1 li jstimula l-kolonji). Nintedanib jeħel b'mod kompetittiv mal-adenosine triphosphate (ATP) binding pocket ta' dawn il-kinases u jimblokka l-kaskati ta' sinjalar intraċellulari, li ntwerew li huma involuti fil-patoġenesi tal-immudellar mill-ġdid tat-tessut fibrotiku f'mard tal-interstizju tal-pulmun.

Effetti farmakodinamiċi

Fi studji *in vitro* bl-użu ta' ċelluli umani nintedanib intwera li jinibixxi proċessi maħsuba li huma involuti fil-bidu tal-patoġenesi fibrotika, ir-reħa ta' medjaturi pro-fibrotiċi minn ċelluli monoċitiċi tad-demem periferali u l-polarizzazzjoni tal-makrofagi għal makrofagi attivati b'mod alternattiv. Nintedanib intwera li jinibixxi proċessi fundamentali fil-fibrozi tal-organi, il-proliferazzjoni u l-migrazzjoni tal-fibroblasti u t-trasformazzjoni għall-fenotip mijofibroblast attiv u s-sekrezzjoni tal-matriċi ekstraċellulari. Fi studji fuq l-annimali f'mudelli multipli ta' IPF, SSc/SSc-ILD, ILD assoċjata ma' artrite rewmatoid (RA, *rheumatoid arthritis*) u fibrozi f'organi ohra, nintedanib wera effetti anti-infjammatorji u effetti anti-fibrotiċi fil-pulmun, fil-ġilda, fil-qalb, fil-kliewi u fil-fwied. Nintedanib eżerċita wkoll attività vaskulari. Naqqas l-apoptosi taċ-ċelluli mikrovaskulari tal-endotelju tal-ġilda u naqqas l-immudellar vaskulari pulmonari mill-ġdid billi naqqas il-proliferazzjoni ta' ċelluli vaskulari tal-muskoli l-ixxi, il-ħxuna tal-ħitan tal-kanali pulmonari u l-persentaġġ ta' kanali pulmonari misduda.

Effikaċja klinika u sigurtà*Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis)*

L-effikaċja klinika ta' nintedanib giet studjata f'pazjenti b'IPF f'żewġ studji ta' Fażi III, randomised, double-blind, ikkontrollati bi placebo b'disinn identiku (INPULSIS-1 (1 199.32) u INPULSIS-2 (1 199.34)). Pazjenti b'FVC fil-linja bażi < 50 % ta' dak imbassar jew kapaċità ta' tixrid tal-carbon monoxide (DLCO ikkoreġut għall-emoglobina) < 30 % ta' dak imbassar fil-linja bażi, ġew esklużi mill-provi. Il-pazjenti kienu randomized fi proporzjon ta' 3:2 għal trattament b'Ofev 150 mg jew placebo darbtejn kuljum għal 52 ġimħa.

Il-punt aħħari primarju kien ir-rata annwali ta' tnaqqis fil-kapaċità vitali sfurzata (FVC, *forced vital capacity*). Il-punti aħħarin sekondarji ewlenin kienu l-bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-Kwestjonarju dwar ir-Respirazzjoni ta' Saint George (SGRQ, *Saint George's Respiratory Questionnaire*) wara 52 ġimħa u ż-żmien sal-ewwel taħrix akut tal-IPF.

Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC

Ir-rata annwali ta' tnaqqis tal-FVC (f'mL) tnaqqset b'mod sinifikanti fil-pazjenti li kienu qed jirċievu nintedanib meta mqabbla mal-pazjenti li kienu qed jirċievu placebo. L-effett tat-trattament kien konsistenti fiż-żewġ provi. Ara Tabella 4 għar-riżultati tal-istudji individwali u migbura f'daqqa.

Tabella 4: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-data miġbura f'daqqa tagħhom – grupp ittrattat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura f'daqqa	
	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	204	309	219	329	423	638
Rata ¹ (SE) ta' tnaqqis fuq 52 ġimgħa	-239.9 (18.71)	-114.7 (15.33)	-207.3 (19.31)	-113.6 (15.73)	-223.5 (13.45)	-113.6 (10.98)
Paragun vs plaċebo						
Differenza ¹		125.3		93.7		109.9
CI ta' 95 %		(77.7, 172.8)		(44.8, 142.7)		(75.9, 144.0)
valur p		< 0.0001		0.0002		< 0.0001

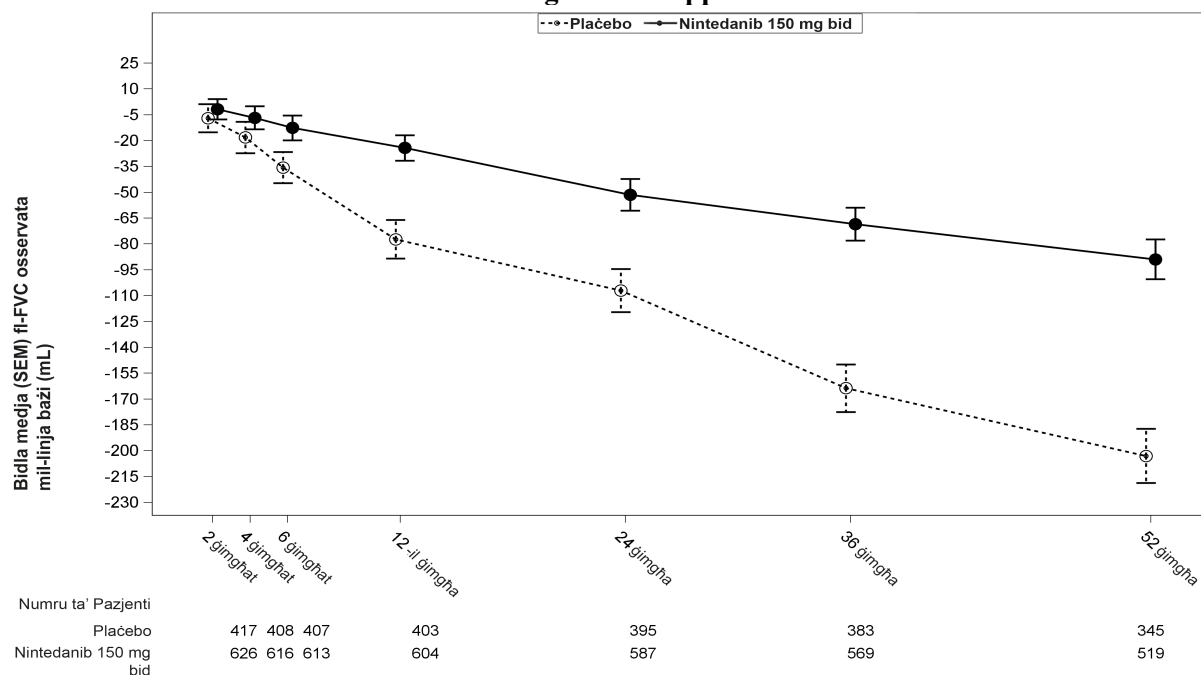
¹ Stima bbażata fuq mudell ta' rigressjoni tal-koeffiċjent random.

CI: intervall ta' fiduċja

F'analizi dwar is-sensittività li assumiet li f'pazjenti b'data nieqsa f'ġimgħa 52, it-tnaqqis fl-FVC wara l-aħħar valur osservat se jkun l-istess bhal dak fil-pazjenti kollha fuq plaċebo, id-differenza agġustata fir-rata annwali ta' tnaqqis bejn nintedanib u l-plaċebo kienet ta' 113.9 mL/sena (CI ta' 95 % 69.2, 158.5) f'INPULSIS-1 u 83.3 mL/sena (CI ta' 95 % 37.6, 129.0) f'INPULSIS-2.

Ara Figura 1 għall-evoluzzjoni tal-bidla mil-linja bażi maż-żmien fiż-żewġ gruppi ta' trattament, ibbażata fuq l-analizi miġbura f'daqqa tal-istudji INPULSIS-1 u INPULSIS-2.

Figura 1: Bidla Medja (SEM) osservata fl-FVC mil-linja bażi (mL) maż-żmien, studji INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura f'daqqa



bid = darbtejn kuljum

Analizi ta' pazjenti b'rispons tal-FVC

Fiz-żewġ provi INPULSIS, il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons tal-FVC, iddefinit bħala pazjenti bi tnaqqis assolut fl-FVC % imbassar ta' mhux aktar minn 5 % (limitu indikattiv tar-riskju dejjem jiżdied ta' mortalità fl-IPF), kien ogħla b'mod sinifikanti fil-grupp ta' nintedanib meta mqabbel mal-plaċebo. Riżultati simili kienu osservati fl-analizi li użat limitu konservattiv ta' 10 %. Ara Tabella 5 għar-riżultati tal-istudji individwali u miġbura f'daqqa.

Tabella 5: Proporzjon ta' pazjenti b'rispons tal-FVC f'gimghat 52 fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-data miġbura f'daqqa tagħhom – grupp ittrattat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura f'daqqa	
	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	204	309	219	329	423	638
limitu ta' 5 %						
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons tal-FVC ¹	78 (38.2)	163 (52.8)	86 (39.3)	175 (53.2)	164 (38.8)	338 (53.0)
Paragun vs plaċebo						
Proporzjon tal-probabilità		1.85		1.79		1.84
CI ta' 95 %		(1.28, 2.66)		(1.26, 2.55)		(1.43, 2.36)
valur p ²		0.0010		0.0011		< 0.0001
limitu ta' 10 %						
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons tal-FVC ¹	116 (56.9)	218 (70.6)	140 (63.9)	229 (69.6)	256 (60.5)	447 (70.1)
Paragun vs plaċebo						
Proporzjon tal-probabilità		1.91		1.29		1.58
CI ta' 95 %		(1.32, 2.79)		(0.89, 1.86)		(1.21, 2.05)
valur p ²		0.0007		0.1833		0.0007

¹ Il-pazjenti li kellhom rispons kienu daww bl-ebda tnaqqis assolut akbar minn 5 % jew akbar minn 10 % fl-FVC % imbassar, skont il-limitu u b'evalwazzjoni tal-FVC f'gimghat 52.

² Ibbażat fuq rigressjoni loġistika.

Żmien għall-progressjoni (tnaqqis assolut ta' ≥ 10 % fl-FVC % imbassar jew mewt)

Fiz-żewġ provi INPULSIS, ir-riskju ta' progressjoni tnaqqas b'mod statistikament sinifikanti għal pazjenti ttrattati b'nintedanib meta mqabbel mal-plaċebo. Fl-analizi miġbura f'daqqa, l-HR kien ta' 0.60 li jindika tnaqqis ta' 40 % fir-riskju ta' progressjoni għal pazjenti ttrattati b'nintedanib meta mqabbel mal-plaċebo.

Tabella 6: Frekwenza ta' pazjenti bi tnaqqis assolut ta' ≥ 10 % fl-FVC % imbassar jew mewt fuq 52 ġimgha u ż-żmien sal-progressjoni fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-data miġbura f'daqqa tagħhom – grupp ittrattat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura f'daqqa	
	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru f'riskju	204	309	219	329	423	638
Pazjenti b'avvenimenti, N (%)	83 (40.7)	75 (24.3)	92 (42.0)	98 (29.8)	175 (41.4)	173 (27.1)
Paragun vs placebo ¹						
valur p ²		0.0001		0.0054		< 0.0001
Proporzjon ta' periklu ³		0.53		0.67		0.60
CI ta' 95 %		(0.39, 0.72)		(0.51, 0.89)		(0.49, 0.74)

¹ Ibbażat fuq data miġbura sa 372 ġurnata (52 ġimgha + margini ta' 7 ijiem).

² Ibbażat fuq test Log-rank.

³ Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.

Bidla mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-SGRQ f'ġimgha 52

Fl-analiżi miġbura f'daqqa tal-provi INPULSIS, il-punteġġi tal-SGRQ fil-linja bażi kienu ta' 39.51 fil-grupp ta' nintedanib u ta' 39.58 fil-grupp tal-placebo. Il-bidla medja stmata mil-linja bażi sa ġimgha 52 fil-punteġġ totali tal-SGRQ kienet iżgħar fil-grupp ta' nintedanib (3.53) milli fil-grupp tal-placebo (4.96), b'differenza bejn il-gruppi ta' trattament ta' -1.43 (CI ta' 95 %: -3.09, 0.23; p = 0.0923). B'mod globali, l-effett ta' nintedanib fuq il-kwalità tal-ħajja relatata mas-saħħa kif imkejla mill-punteġġ totali tal-SGRQ huwa modest, li juri inqas deterjorament meta mqabbel ma' placebo.

Żmien sal-ewwel tahrix akut tal-IPF

Fl-analiżi miġbura f'daqqa tal-provi INPULSIS, kien osservat riskju numerikament iżjed baxx tal-ewwel tahrix akut fil-pazjenti li nġhataw nintedanib meta mqabbel ma' placebo. Ara Tabella 7 għar-riżultati tal-istudji individwali u miġbura f'daqqa.

Tabella 7: Frekwenza ta' pazjenti b'tahrix akut tal-IPF fuq 52 ġimgha u analiżi taż-żmien sal-ewwel tahrix ibbażata fuq avvenimenti rrappurtati mill-investigatur fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-data miġbura f'daqqa tagħhom – grupp ittrattat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura f'daqqa	
	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru f'riskju	204	309	219	329	423	638
Pazjenti b'avvenimenti, N (%)	11 (5.4)	19 (6.1)	21 (9.6)	12 (3.6)	32 (7.6)	31 (4.9)
Paragun vs placebo ¹						
valur p ²		0.6728		0.0050		0.0823
Proporzjon ta' periklu ³		1.15		0.38		0.64
CI ta' 95 %		(0.54, 2.42)		(0.19, 0.77)		(0.39, 1.05)

¹ Ibbażat fuq data miġbura sa 372 ġurnata (52 ġimgha + margini ta' 7 ijiem).

² Ibbażat fuq test Log-rank.

³ Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.

F'analizi tas-sensittività speċifikata minn qabel, il-frekwenza ta' pazjenti li kellhom tal-anqas tahrir wiehied aġġudikati li seħħ fi żmien 52 ġimgha kienet aktar baxxa fil-grupp ta' nintedanib (1.9 % tal-pazjenti) milli fil-grupp tal-placebo (5.7 % tal-pazjenti). L-analizi taż-żmien sal-avveniment tal-avvenimenti ta' tahrir aġġudikati bl-użu ta' *data* miġbura f'daqqa tat proporzjon ta' periklu (HR, *hazard ratio*) ta' 0.32 (CI ta' 95 % 0.16, 0.65; $p = 0.0010$).

Analizi tas-sopravivenza

Fl-analizi miġbura f'daqqa speċifikata minn qabel tad-*data* ta' sopravivenza tal-provi INPULSIS, il-mortalità globali fuq 52 ġimgha kienet aktar baxxa fil-grupp ta' nintedanib (5.5 %) milli fil-grupp tal-placebo (7.8 %). L-analizi taż-żmien sal-mewt irriżultat f'HR ta' 0.70 (CI ta' 95 % 0.43, 1.12; $p = 0.1399$). Ir-riżultati tal-punti aħharin ta' sopravivenza kollha (bhall-mortalità matul it-trattament u l-mortalità respiratorja) urew differenza numerika konsistenti favur nintedanib.

Tabella 8: Mortalità ta' kull kawża fuq 52 ġimgha fil-provi INPULSIS-1, INPULSIS-2 u d-*data* miġbura f'daqqa tagħhom – grupp ittrattat

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 u INPULSIS-2 miġbura f'daqqa	
	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru f'riskju	204	309	219	329	423	638
Pazjenti b'avvenimenti, N (%)	13 (6.4)	13 (4.2)	20 (9.1)	22 (6.7)	33 (7.8)	35 (5.5)
Paragun vs placebo ¹						
valur p^2		0.2880		0.2995		0.1399
Proporzjon ta' periklu ³		0.63		0.74		0.70
CI ta' 95 %		(0.29, 1.36)		(0.40, 1.35)		(0.43, 1.12)

¹ Ibbażat fuq *data* miġbura sa 372 ġurnata (52 ġimgha + margini ta' 7 ijiem).

² Ibbażat fuq test Log-rank.

³ Ibbażat fuq mudell ta' rigressjoni ta' Cox.

Trattament fit-tul b'Ofev f'pazjenti b'IPF (INPULSIS-ON)

Prova ta' estensjoni *open-label* ta' Ofev inkludiet 734 pazjent b'IPF. Pazjenti li temmew il-perjodu ta' trattament ta' 52 ġimgha fi prova INPULSIS irċewew trattament *open-label* b'Ofev fil-prova ta' estensjoni INPULSIS-ON. Iż-żmien medjan ta' esponiment għal pazjenti ttrattati b'Ofev kemm fil-provi INPULSIS kif ukoll f'INPULSIS-ON kien ta' 44.7 xhur (medda 11.9-68.3). Il-punti finali esploratorji tal-effikaċja inkludew ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC fuq medda ta' 192 ġimgha li kienet -135.1 (5.8) mL/sena fil-pazjenti kollha ttrattati u kienu konsistenti mar-rata annwali ta' tnaqqis tal-FVC f'pazjenti ttrattati b'Ofev fil-provi ta' fażi III INPULSIS (-113.6 mL fis-sena). Il-profil ta' avvenimenti avversi ta' Ofev f'INPULSIS-ON kien konsistenti ma' dak fil-provi ta' fażi III INPULSIS.

Pazjenti b'IPF b'indeboliment avanzat fil-funzjoni tal-pulmun (INSTAGE)

INSTAGE kienet prova klinika b'aktar minn ċentru wiehied, multinazzjonali, prospettiva, randomised, double-blind, bi grupp parallel f'pazjenti b'IPF b'indeboliment avanzat fil-funzjoni tal-pulmun ($DLCO \leq 35$ % ta' dak imbassar) li damet 24 ġimgha. 136 pazjent ġew ittrattati b'Ofev bhala monoterapija. Ir-riżultat tal-punt finali primarju wera tnaqqis tal-punteġġ totali tal-Kwestjonarju dwar ir-Respirazzjoni ta' Saint Georges (SGRQ, *St Georges Respiratory Questionnaire*) b'-0.77 unità f'ġimgha W12, abbażi tal-bidla medja aġġustata mil-linja bażi. Paragun *post hoc* wera li t-tnaqqis fl-FVC f'dawn il-pazjenti kien konsistenti mat-tnaqqis fl-FVC f'pazjenti b'marda inqas avanzata u ttrattati b'Ofev fil-provi ta' fażi III INPULSIS.

Il-profil tas-sigurtà u t-tollerabilità ta' Ofev f'pazjenti b'IPF b'indeboliment avanzat fil-funzjoni tal-pulmun kien konsistenti ma' dak osservat fil-provi ta' fażi III INPULSIS.

Data addizzjonali mill-prova ta' fażi IV INJOURNEY b'Ofev 150 mg darbtejn kuljum u żieda ta' pirfenidone

Trattament konkomitanti b'nintedanib u pirfenidone gie investigat fi prova esploratorja, open-label u randomised ta' nintedanib 150 mg darbtejn kuljum flimkien ma' żieda ta' pirfenidone (ittitrat għal 801 mg tliet darbtejn kuljum) imqabbel ma' nintedanib 150 mg darbtejn kuljum waħdu f'105 pazjenti randomised għal 12-il ġimgħa. Il-punt aħħari primarju kien il-perċentwali ta' pazjenti b'avvenimenti avversi gastrointestinali mil-linja bażi sa ġimgħa 12. Avvenimenti avversi gastrointestinali kienu frekwenti u konformi mal-profil ta' sigurtà stabbilit ta' kull komponent. Dijarea, dardir u rimettar kienu l-aktar avvenimenti avversi frekwenti rappurtati f'pazjenti, ittrattati b'pirfenidone miżjud ma' nintedanib kontra nintedanib waħdu, rispettivament.

Bidliet assoluti medji (SE) mil-linja bażi f'FVC f'ġimgħa 12 kienu -13.3 (17.4) mL f'pazjenti ttrattati b'nintedanib flimkien ma' żieda ta' pirfenidone (n = 48) meta mqabbel ma' -40.9 (31.4) mL f'pazjenti ttrattati b'nintedanib waħdu (n = 44).

Mard kroniku iehor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv

L-effikaċja klinika ta' Ofev kienet studjata f'pazjenti b'ILDs kroniċi oħra li jikkawżaw fibrozi b'fenotip progressiv fi prova ta' fażi III *double-blind*, randomised, ikkontrollata bil-plaċebo (INBUILD). Pazjenti b'IPF kienu esklużi. Pazjenti b'dijanjosi klinika ta' ILD kronika li tikkawża fibrozi ġew magħżula jekk kellhom fibrozi rilevanti (karatteristiċi fibrotiċi akbar minn 10 %) fuq HRCT u pprezentaw b'sinjali kliniċi ta' progressjoni (definita bħala tnaqqis fl-FVC ta' $\geq 10\%$, tnaqqis fl-FVC ta' $\geq 5\%$ u $< 10\%$ b'sintomi jew immaġini li sejrjn għall-aġħar, jew sintomi li sejrjn għall-aġħar u immaġini li sejrjn għall-aġħar kollha fl-24 xahar ta' qabel l-iscreening). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom FVC ta' akbar minn jew ugħali għal 45 % ta' dak imbassar u DLCO minn 30 % sa inqas minn 80 % ta' dak imbassar. Kien meħtieġ li l-pazjenti jkollhom progressjoni minkejja mmaniġġjar meqjus xieraq fil-prattika klinika għall-ILD rilevanti tal-pazjent.

Total ta' 663 pazjent kienu randomised fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu Ofev 150 mg bid jew plaċebo li jaqbel miegħu għal mill-anqas 52 ġimgħa. L-esponiment medjan għal Ofev matul il-prova kollha kien ta' 17.4 xhur u l-esponiment medju għal Ofev matul il-prova kollha kien ta' 15.6 xhur. Randomisation kienet stratifikata abbażi tad-disinn fibrotiku ta' HRCT kif evalwat minn interpretaturi ċentrali. Kienu randomised 412-il pazjent li kellhom HRCT b'disinn fibrotiku simili għal dak ta' pulmonite tal-interstizju tas-soltu (UIP, *usual interstitial pneumonia*) u 251 pazjent b'disinni fibrotiċi oħra ta' HRCT. Kien hemm 2 popolazzjonijiet ko-primarji definiti mill-analiżi f'din il-prova: il-pazjenti kollha (il-popolazzjoni globali) u l-pazjenti b'HRCT b'disinn fibrotiku simili għal UIP. Pazjenti b'disinni fibrotiċi oħra ta' HRCT irrappreżentaw il-popolazzjoni 'kumplementari'.

Il-punt finali primarju kien ir-rata annwali ta' tnaqqis fil-kapaċità vitali sfurzata (FVC, *forced vital capacity*) (f'mL) fuq medda ta' 52 ġimgħa. Il-punti finali sekondarji ewlenin kienu l-bidla assoluta mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-Kwestjonarju dwar Mard tal-Interstizju tal-Pulmun fil-Qosor ta' King (K-BILD, *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*) f'ġimgħa 52, żmien sal-ewwel aggravar akut ta' ILD jew mewt fuq medda ta' 52 ġimgħa, u ż-żmien sal-mewt fuq medda ta' 52 ġimgħa.

Il-pazjenti kellhom età medja (devjazzjoni standard [SD, *standard deviation*, Min-Mass]) ta' 65.8 (9.8, 27-87) snin u persentaġġ imbassar medju ta' FVC ta' 69.0 % (15.6, 42-137). Id-dijanjosi klinika ta' ILD sottostanti fi gruppi rappreżentati fil-prova kienu pulmonite kkawżata minn sensitività eċċessiva (26.1 %), ILDs awtoimmuni (25.6 %), pulmonite tal-interstizju idjopatika mhux speċifika (18.9 %), pulmonite tal-interstizju idjopatika li ma tistax tiġi kklassifikata (17.2 %), u ILDs oħra (12.2 %).

Il-prova INBUILD ma gietx iddisinjata jew magħmula biex tipprovdi evidenza tal-benefiċċju ta' nintedanib f'sottogruppi dijanjostiċi speċifiċi. Ġew murija effetti konsistenti f'sottogruppi abbażi tad-dijanjosi ta' ILD. L-esperjenza b'nintedanib f'ILDs progressivi li jikkawżaw fibrozi rari ħafna hi

limitata.

Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC

Ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (f'mL) fuq medda ta' 52 ġimgħa kienet imnaqqsa b'mod sinifikanti b'107.0 mL f'pazjenti li kienu qed jirċievu Ofev meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (Tabella 9) li tikkorrispondi għal effett tat-trattament relattiv ta' 57.0 %.

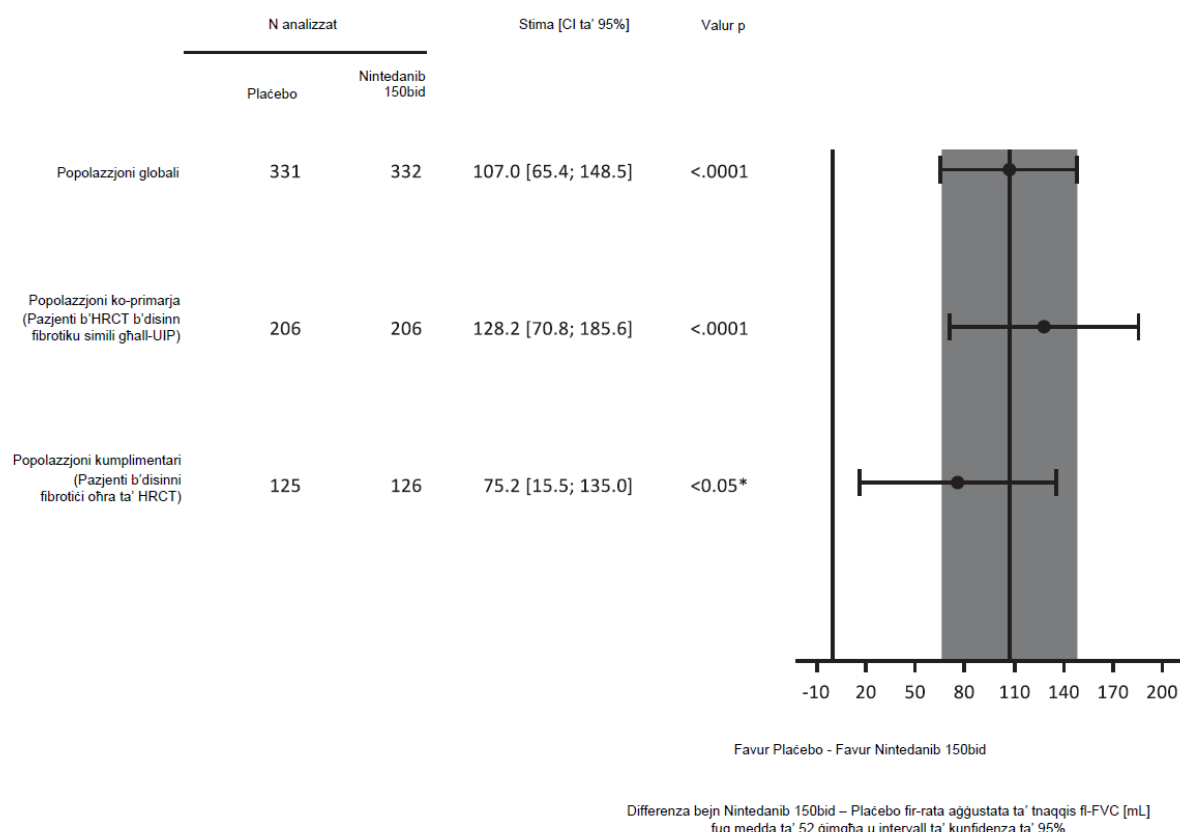
Tabella 9: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fuq medda ta' 52 ġimgħa

	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	331	332
Rata ¹ (SE) ta' tnaqqis fuq medda ta' 52 ġimgħa	-187.8 (14.8)	-80.8 (15.1)
Paragun kontra placebo		
Differenza ¹		107.0
CI ta' 95 %		(65.4, 148.5)
Valur p		< 0.0001

¹ Abbażi ta' rigressjoni tal-koeffiċjenti każwali b'effetti kategorici fissi tat-trattament, disinn ta' HRCT, effetti kontinwi fissi taż-żmien, FVC fil-linja bażi [mL], u inkluzi interazzjonijiet tat-trattament maż-żmien u fil-linja bażi maż-żmien

Ġew osservati riżultati simili fil-popolazzjoni ko-primarja ta' pazjenti b'HRCT b'disinn fibrotiku simili għall-UIP. L-effett tat-trattament kien konsistenti fil-popolazzjoni kumplimentari ta' pazjenti b'disinni fibrotici oħra ta' HRCT (valur p tal-interazzjoni 0.2268) (Figura 2).

Figura 2: Forest plot tar-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fuq medda ta' 52 ġimgħa fil-popolazzjonijiet tal-pazjenti



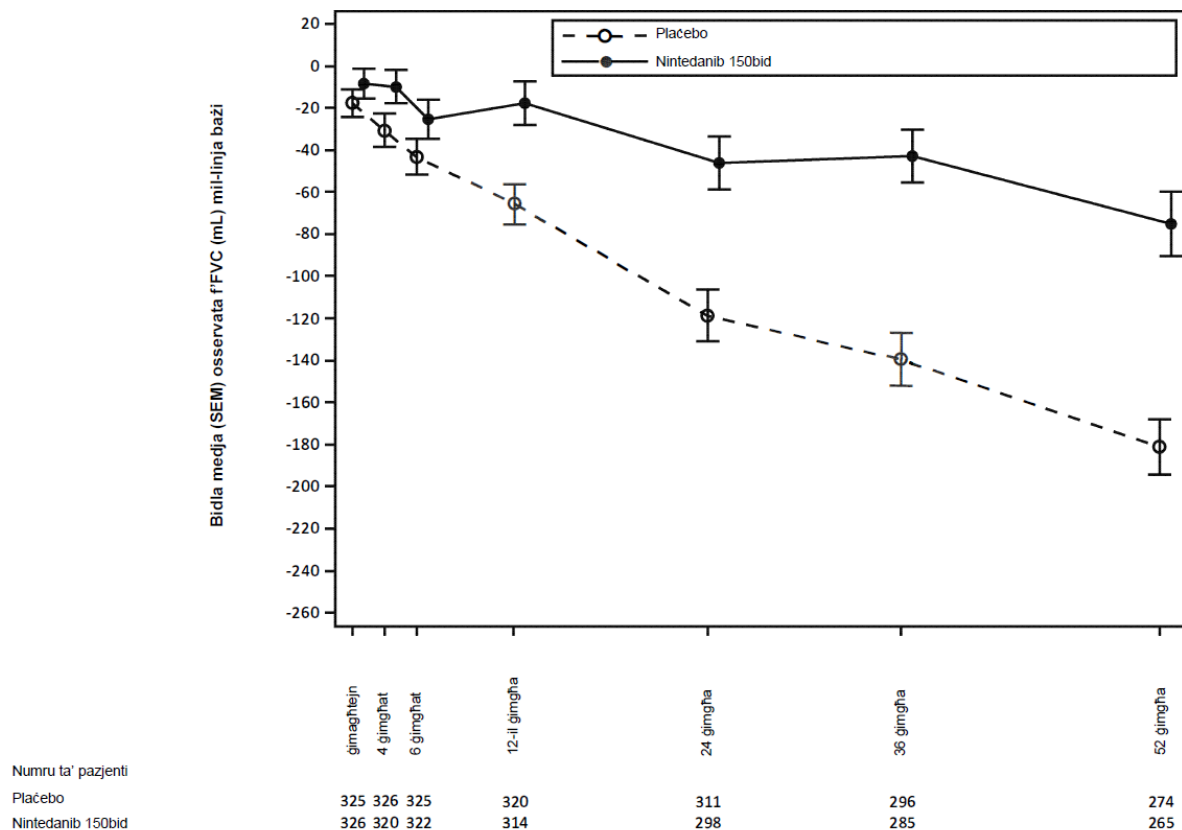
* valur p nominali (p=0.014)

bid = darbtejn kuljum

Ir-riżultati tal-effett ta' Ofev fit-tnaqqis tar-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC kienu kkonfermati mill-analiżi tas-sensittività kollha speċifikati minn qabel u ġew osservati riżultati konsistenti fis-sottogruppi tal-effikaċja speċifikati minn qabel: sess, grupp ta' età, razza, FVC % imbassra fil-linja bażi, u dijanjosi ta' ILD klinika originali sottostanti fil-gruppi.

Figura 3 turi l-evoluzzjoni tal-bidla fl-FVC mil-linja bażi maż-żmien fil-gruppi ta' trattament.

Figura 3: Bidla medja (SEM) osservata f'FVC mil-linja bażi (mL) fuq medda ta' 52 ġimgħa



bid = darbtejn kuljum

Barra minn hekk, effetti favorevoli ta' Ofev kienu osservati fil-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja bażi fl-FVC % imbassra f' ġimgħa 52. Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja bażi sa ġimgħa 52 fl-FVC % imbassra kienet inqas fil-grupp ta' nintedanib (-2.62 %) milli fil-grupp tal-placebo (-5.86 %). Id-differenza medja aġġustata bejn il-gruppi ta' trattament kienet ta' 3.24 (CI ta' 95 %: 2.09, 4.40, p nominali < 0.0001).

Analizi ta' pazjenti b'rispons tal-FVC

Il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons tal-FVC, definiti bħala pazjenti bi tnaqqis relattiv fl-FVC % imbassra ta' mhux aktar minn 5 %, kien oghla fil-grupp ta' Ofev meta mqabbel ma' placebo. Riżultati simili ġew osservati fl-analizi bl-użu ta' limitu ta' 10 % (Tabella 10).

Tabella 10: Proporzjon ta' pazjenti b'rispons tal-FVC wara 52 ġimgħa f'INBUILD

	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	331	332
Limitu ta' 5 %		
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons tal-FVC ¹	104 (31.4)	158 (47.6)
Paragun kontra placebo		
Proporzjon tal-probabilità ²		2.01
CI ta' 95 %		(1.46, 2.76)
Valur p nominali		< 0.0001
Limitu ta' 10 %		
Numru (%) ta' pazjenti b'rispons tal-FVC ¹	169 (51.1)	197 (59.3)
Paragun kontra placebo		
Proporzjon tal-probabilità ²		1.42
CI ta' 95 %		(1.04, 1.94)
Valur p nominali		0.0268

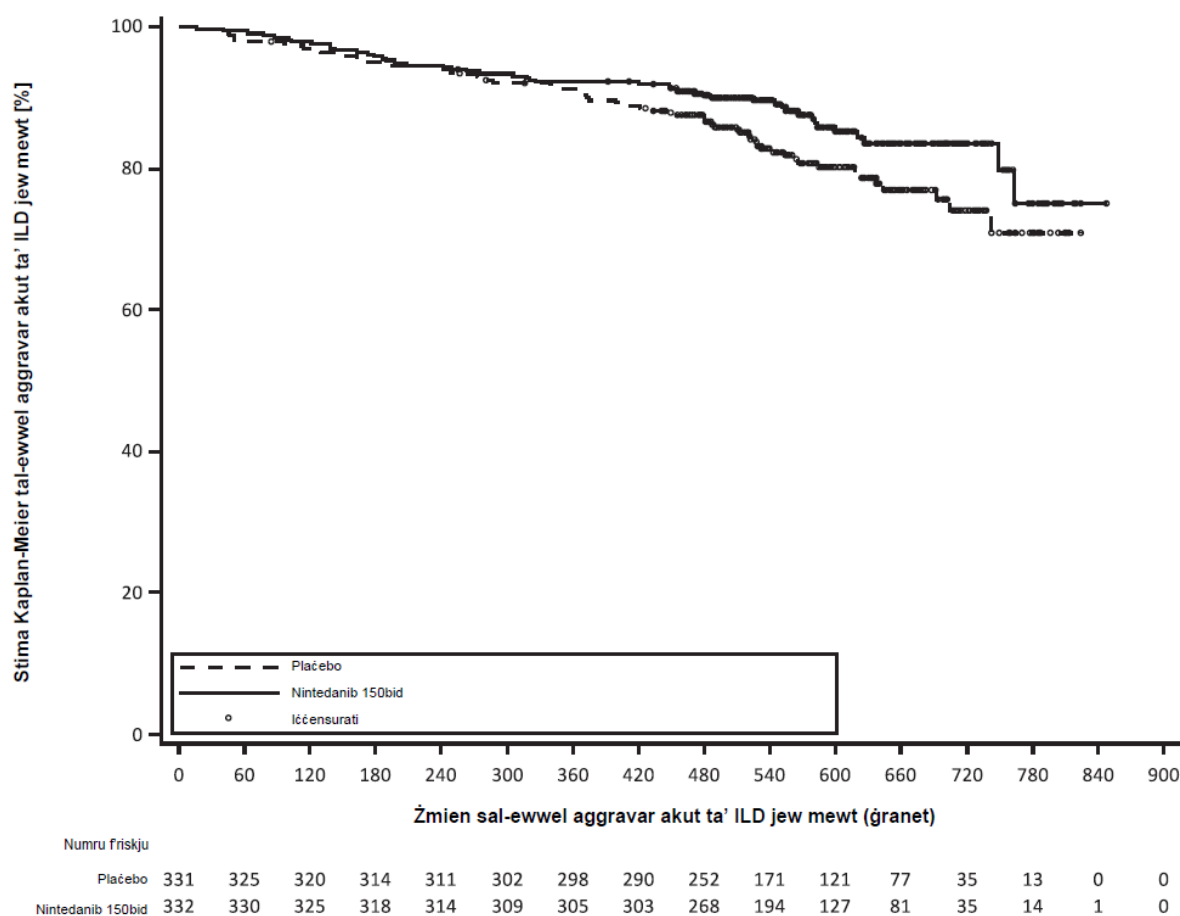
¹ Il-pazjenti li rrispondew huma daww li ma' kellhom l-ebda tnaqqis relattiv ta' aktar minn 5 % jew ta' aktar minn 10 % fl-FVC % imbassar, skont il-limitu u b'evalwazzjoni tal-FVC f'ġimgħa 52 (pazjenti b'*data* nieqsa f'ġimgħa 52 kienu meqjusa bħala li ma rrispondewx).

² Abbażi ta' mudell ta' rigressjoni loġistika b'FVC % imbassar fil-linja bażi bħala kovarjat kontinwu u disinn ta' HRCT bħala kovarjat binarju

Żmien sal-ewwel aggravar akut ta' ILD jew mewt

Matul il-prova kollha, il-proporzjon ta' pazjenti b'mill-inqas avveniment wieħed tal-ewwel aggravar akut ta' ILD jew mewt kien ta' 13.9 % fil-grupp ta' Ofev u ta' 19.6 % fil-grupp tal-placebo. L-HR kien ta' 0.67 (CI ta' 95 %: 0.46, 0.98; p nominali = 0.0387), li jindika tnaqqis ta' 33 % fir-riskju tal-ewwel aggravar akut ta' ILD jew mewt f'pazjenti li kienu qed jirċievu Ofev meta mqabbla ma' placebo (Figura 4).

Figura 4: Kaplan–Meier plot taż-żmien sal-ewwel aggravar akut ta’ ILD jew mewt matul il-prova kollha



bid = darbtejn kuljum

Analizi tas-sopravivenza

Ir-riskju ta’ mewt kien inqas fil-grupp ta’ Ofev meta mqabbel mal-grupp tal-placebo. L-HR kien ta’ 0.78 (CI ta’ 95 %: 0.50, 1.21; p nominali = 0.2594), li jindika tnaqqis ta’ 22 % fir-riskju ta’ mewt f’pazjenti li jiehdu Ofev meta mqabbel ma’ placebo.

Żmien għall-progressjoni (tnaqqis assolut ta’ ≥ 10 % fl-FVC % imbassar) jew mewt

Fil-prova INBUILD, ir-riskju ta’ progressjoni (tnaqqis assolut ta’ ≥ 10 % fl-FVC % imbassar) jew mewt kien imnaqqas għal pazjenti ttrattati b’Ofev. Il-proporzjon ta’ pazjenti b’avveniment kien ta’ 40.4 % fil-grupp ta’ Ofev u ta’ 54.7 % fil-grupp tal-placebo. L-HR kien ta’ 0.66 (CI ta’ 95 %: 0.53, 0.83; p = 0.0003), li jindika tnaqqis ta’ 34 % fir-riskju ta’ progressjoni (tnaqqis assolut ta’ ≥ 10 % fl-FVC % imbassar) jew mewt f’pazjenti li jirċievu Ofev meta mqabbel ma’ placebo.

Kwalità tal-ħajja

Il-bidla medja aġġustata mil-linja bażi fil-punteġġ totali K-BILD f’gimġha 52 kien ta’ -0.79 unità fil-grupp tal-placebo u ta’ 0.55 fil-grupp ta’ Ofev. Id-differenza bejn il-gruppi ta’ trattament kienet ta’ 1.34 (CI ta’ 95 %: -0.31, 2.98; p nominali = 0.1115).

Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja bażi fil-punteġġ tas-sintomi ta’ Għajxien bil-Fibrozi Pulmonari (L-PF, *Living with Pulmonary Fibrosis*) fid-dominju ta’ qtugħ ta’ nifs f’gimġha 52 kienet ta’ 4.28 fil-grupp ta’ Ofev meta mqabbel ma’ 7.81 fil-grupp tal-placebo. Id-differenza medja aġġustata bejn il-gruppi favur Ofev kienet ta’ -3.53 (CI ta’ 95 %: -6.14, -0.92; p nominali = 0.0081). Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja bażi fil-punteġġ tas-sintomi ta’ L-PF fid-dominju ta’ sogħla f’gimġha 52 kienet ta’ -1.84 fil-grupp Ofev meta mqabbel ma’ 4.25 fil-grupp tal-placebo. Id-differenza medja aġġustata bejn il-gruppi favur Ofev kienet ta’ -6.09 (CI ta’ 95 %: -9.65, -2.53; p

nominali = 0.0008).

Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, Systemic sclerosis associated interstitial lung disease)

L-effikaċja klinika ta' Ofev giet studjata f'pazjenti b'SSc-ILD fi prova ta' fażi III, *double-blind*, randomised, ikkontrollata bi placebo (SENSCIS). Il-pazjenti ġew iddijanostikati b'SSc-ILD abbażi tal-kriterji tal-klassifikazzjoni tal-Kulleġġ Amerikan tar-Rewmatologija / Soċjetà Ewropea Kontra r-Rewmatizmu tal-2013 għal SSc u skan *high resolution computed tomography* (HRCT) tas-sider li twettaq fit-12-il xahar preċedenti. Total ta' 580 pazjent intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu Ofev 150 mg bid jew placebo li jikkorrispondu għal tal-anqas 52 ġimgha, li minnhom 576 pazjent ġew ittrattati. Ir-randomizzazzjoni giet stratifikata skont l-istat tal-antikorpi antitopoisomerase (ATA, *antitopoisomerase antibody status*). Pazjenti individwali baqgħu fuq it-trattament tal-prova blinded sa 100 ġimgha (esponiment medjan għal Ofev 15.4 xhur; esponiment medju għal Ofev 14.5 xhur).

Il-punt finali primarju kien ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC fuq medda ta' 52 ġimgha. Il-punti finali sekondarji ewlenin kienu bidla assoluta mil-linja bażi fil-Punteġġ modifikat Rodnan tal-Ġilda (mRSS, *modified Rodnan Skin Score*) f'ġimgha 52 u l-bidla assoluta mil-linja bażi fil-punteġġ totali tal-Kwestjonarju dwar ir-Respirazzjoni ta' Saint George (SGRQ, *Saint George's Respiratory Questionnaire*) f'ġimgha 52.

Fil-popolazzjoni globali, 75.2 % tal-pazjenti kienu nisa. L-età medja (devjazzjoni standard [SD, Min-Mass]) kienet ta' 54.0 (12.2, 20-79) sena. B'mod globali, 51.9 % tal-pazjenti kellhom sklerozi sistemika tal-ġilda (SSc, *cutaneous systemic sclerosis*) mifruxa u 48.1 % kellhom SSc limitata. Iż-żmien medju (SD) mill-ewwel bidu ta' sintomu mhux ta' Raynaud kien ta' 3.49 (1.7) snin. 49.0 % tal-pazjenti kienu fuq terapija stabbli b'mycophenolate fil-linja bażi (46.5 % mycophenolate mofetil, 1.9 % mycophenolate sodium, 0.5 % mycophenolic acid). Il-profil tas-sigurtà f'pazjenti b'mycophenolate jew mingħajru fil-linja bażi kien komparabbli.

Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC

Ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fuq 52 ġimgha giet imnaqqsqa b'mod sinifikanti b'41.0 mL f'pazjenti li kienu qed jirċievu Ofev meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu placebo (Tabella 11) li tikkorrispondu għal effett relattiv tat-trattament ta' 43.8 %.

Tabella 11: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (mL) fuq 52 ġimgha

	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	288	287
Rata ¹ (SE) ta' tnaqqis fuq 52 ġimgha	-93.3 (13.5)	-52.4 (13.8)
Paragun vs placebo		
Differenza ¹		41.0
CI ta' 95 %		(2.9, 79.0)
Valur p		< 0.05

¹ Ibbażata fuq rigressjoni tal-koeffiċjent każwali b'effetti kategorici fissi tat-trattament, status ta' ATA, sess, effetti kontinwi fissi ta' żmien, FVC fil-linja bażi [mL], età, tul, u inklużi interazzjonijiet tat-trattament maż-żmien u tal-linja bażi maż-żmien. Ġie inkluż effett każwali għall-interċezzjoni u ż-żmien speċifiku għall-pazjent. Żbalji fil-pazjent ġew immudellati minn matriċi mhux strutturata ta' *variance-covariance*. Il-varjabilità bejn individwu u iehor kienet immudellata minn matriċi ta' komponenti ta' *variance variance-covariance*.

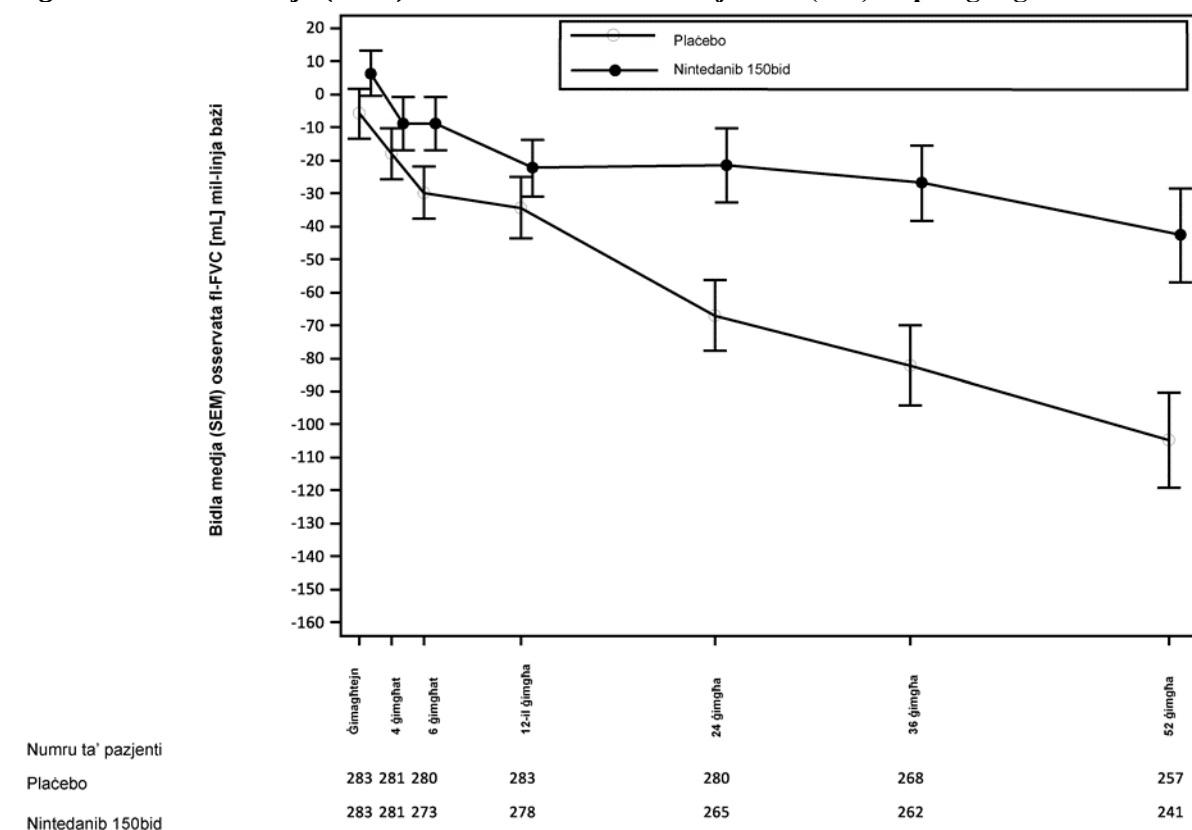
L-effett ta' Ofev biex inaqqas ir-rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC kien simili matul l-analiżijiet tas-sensittività speċifikati minn qabel u ma kienet osservata l-ebda eterogeneità f'sottogruppi speċifikati minn qabel (eż. skont l-età, is-sess, u użu ta' mycophenolate).

Barra minn hekk, effetti simili ġew osservati f'punti finali oħra tal-funzjoni tal-pulmun, eż. bidla assoluta mil-linja bażi fl-FVC f'mL f'ġimgha 52 (Figura 5 u Tabella 12) u rata ta' tnaqqis fl-FVC f' % imbassar fuq medda ta' 52 ġimgha (Tabella 13) li jipprovdu aktar provi tal-effetti ta' Ofev fuq it-tnaqqis tal-progressjoni ta' SSc-ILD. Barra minn hekk, inqas pazjenti fil-grupp ta' Ofev kellhom

tnaqqis assolut fl-FVC ta' > 5 % ta' dak imbassar (20.6 % fil-grupp ta' Ofev vs. 28.5 % fil-grupp tal-plaċebo, OR = 0.65, p = 0.0287). It-tnaqqis relattiv fl-FVC f'mL ta' > 10 % kien komparabbli bejn iż-żewġ gruppi (16.7 % fil-grupp ta' Ofev vs. 18.1 % fil-grupp tal-plaċebo, OR = 0.91, p = 0.6842). F'dawn l-analizzijiet, valuri ta' FVC nieqsa f'gimgha 52 ġew attribwiti bl-aġar valur tal-pazjent waqt it-trattament.

Analizi esploratorja ta' data sa 100 ġimgha (tul massimu tat-trattament f'SENSCIS) tissuggerixxi li l-effett ta' Ofev waqt it-trattament fuq it-tnaqqis tal-progressjoni ta' SSc-ILD jippersisti aktar minn 52 ġimgha.

Figura 5: Bidla medja (SEM) osservata fl-FVC mil-linja bażi (mL) fuq 52 ġimgha



bid = darbtejn kuljum

Tabella 12: Bidla assoluta fl-FVC (mL) mil-linja bażi f'gimgha 52

	Placebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	288	288
Medja (SD) fil-Linja Bażi	2 541.0 (815.5)	2 458.5 (735.9)
Bidla medja ¹ (SE) mil-linja bażi f'gimgha 52	-101.0 (13.6)	-54.6 (13.9)
Paragun vs plaċebo		
Medja ¹		46.4
CI ta' 95 %		(8.1, 84.7)
Valur p		< 0.05

¹ Ibbazata fuq Mudell Imhallat għal Kejl Ripetut (MMRM, *Mixed Model for Repeated Measures*), b'effetti kategorici fissi tal-istat ta' ATA, vista, interazzjoni tat-trattament skont il-vista, età, sess u tul fl-interazzjoni tal-linja bażi skont il-vista. Il-vista kienet il-kejl ripetut. Żbalji fil-pazjent ġew immudellati minn struttura mhux strutturata *variance-covariance*. Il-medja agġustata kienet ibbażata fuq il-pazjenti kollha analizzati fil-mudell (mhux biss pazjenti b'linja bażi u kejl f'gimgha 52).

Tabella 13: Rata annwali ta' tnaqqis fl-FVC (% imbassra) fuq 52 ġimgha

	Plaċebo	Ofev 150 mg darbtejn kuljum
Numru ta' pazjenti analizzati	288	287
Rata ¹ (SE) ta' tnaqqis fuq 52 ġimgha	-2.6 (0.4)	-1.4 (0.4)
Paragun vs plaċebo		
Differenza ¹		1.15
CI ta' 95 %		(0.09, 2.21)
Valur p		< 0.05

¹ Ibbażata fuq rigressjoni tal-koeffiċjenti każwali b'effetti kategorici fissi tat-trattament, status ta' ATA, effetti kontinwi fissi ta' żmien, FVC fil-linja bażi [% imbassar], u inklużi interazzjonijiet tat-trattament maż-żmien u tal-linja bażi maż-żmien. Ġie inklużi effett każwali għall-interċezzjoni u ż-żmien speċifiċi għall-pazjent. Żbalji fil-pazjent ġew immudellati minn matrici mhux strutturata ta' *variance-covariance*. Il-varjabilità bejn individwu u iehor kienet immudellata minn matrici b'komponenti ta' *variance variance-covariance*.

Bidla mil-linja bażi fil-Puntegġ Modifikat Rodnan tal-Ġilda (mRSS, modified Rodnan Skin Score) f'ġimgha 52

Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja bażi f'mRSS f'ġimgha 52 kienet komparabbli bejn il-grupp ta' Ofev (-2.17 (CI ta' 95 % -2.69, -1.65)) u l-grupp ta' plaċebo (-1.96 (CI ta' 95 % -2.48, -1.45)). Id-differenza medja aġġustata bejn il-gruppi ta' trattament kienet ta' -0.21 (CI ta' 95 % -0.94, 0.53; p = 0.5785).

Bidla mil-linja bażi fil-puntegġ totali tal-Kwestjonarju dwar ir-Respirazzjoni ta' Saint George (SGRQ, Saint George's Respiratory Questionnaire) f'ġimgha 52

Il-bidla assoluta medja aġġustata mil-linja bażi fil-puntegġ totali ta' SGRQ f'ġimgha 52 kienet komparabbli bejn il-grupp ta' Ofev (0.81 (CI ta' 95 % -0.92, 2.55)) u l-grupp ta' plaċebo (-0.88 (CI ta' 95 % -2.58, 0.82)). Id-differenza medja aġġustata bejn il-gruppi ta' trattament kienet ta' 1.69 (CI ta' 95 % -0.73, 4.12; p = 0.1711).

Analizi tas-sopravivenza

Il-mortalità matul il-prova kollha kienet komparabbli bejn il-grupp ta' Ofev (N = 10; 3.5 %) u l-grupp ta' plaċebo (N = 9; 3.1 %). Analizi taż-żmien sal-mewt matul il-prova kollha wasslet għal HR ta' 1.16 (CI ta' 95 % 0.47, 2.84; p = 0.7535).

Intervall QT

Fi studju ddedikat f'pazjenti b'kanċer taċ-ċelluli tal-kliewi, il-kejl ta' QT/QTc ġie rreġistrat u wera li doża orali waħedha ta' 200 mg nintedanib kif ukoll doża orali multipli ta' 200 mg nintedanib mogħtija darbtejn kuljum għal 15-il jum, ma tawlux l-intervall QTcF.

Popolazzjoni pedjatrika

Mard tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) klinikament sinifikanti, progressiv li jikkawża fibrozi u marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, systemic sclerosis associated interstitial lung disease) fi tfal u adolexxenti b'età minn 6 snin sa 17-il sena

Is-sigurtà u l-effikaċja klinika ta' Ofev fi tfal u adolexxenti minn 6 snin sa 17-il sena b'mard tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) b'fibrozi klinikament sinifikanti ġew studjati fi prova esploratorja randomised, double-blind, ikkontrollata bi plaċebo ta' fażi III (InPedILD 1199.337).

Il-pazjenti kienu randomised fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu Ofev darbtejn kuljum (doża aġġustati għall-piż, inkluż l-użu ta' kapsula ta' 25 mg) jew plaċebo li jaqbel għal 24 ġimgha, segwit minn trattament *open label* b'nintedanib ta' tul varjabbli. Kien permess l-użu ta' standard ta' kura kif meqjus klinikament indikat mit-tabib li qed jittratta.

L-għanijiet primarji tal-prova InPedILD kienu li jiġu evalwati l-esponiment għad-doża u s-sigurtà ta' nintedanib fi tfal u adolexxenti b'ILD li tikkawża fibrozi klinikament sinifikanti. L-effikaċja ġiet evalwata bħala għan sekondarju biss.

Il-prova InPedILD irregistrat tfal u adolexxenti b'età minn 6 snin sa 17-il sena b'ILD b'fibrozi klinikament sinifikanti u FVC ta' mill-inqas 25 % ta' dik imbassra. Il-pazjenti kienu kklassifikati bhala li kellhom ILD b'fibrozi abbaži ta' evidenza ta' fibrozi fuq fuq żewġ skans HRCT (bi skan HRCT wiehed imwettaq fit-12-il xahar preċedenti) jew evidenza ta' fibrozi fuq bijopsija tal-pulmun u skan HRCT wiehed li twettaq fit-12-il xahar preċedenti.

Marda klinikament sinifikanti kienet definita bhala punteġġ Fan ta' ≥ 3 jew evidenza dokumentata ta' progressjoni klinika fuq kwalunkwe medda ta' żmien. Evidenza ta' progressjoni klinika kienet ibbażata fuq tnaqqis relattiv fl-FVC ta' ≥ 10 % ta' dik imbassra, tnaqqis relattiv fl-FVC ta' 5-10 % ta' dik imbassra b'sintomi li jmorru għall-aġġar, fibrozi li qed taggrava fuq HRCT jew miżuri oħra ta' deterjorament kliniku attribwit għal fibrozi pulmonari progressiva (eż. żieda fil-htieġa ta' ossiġnu, kapaċità ta' diffużjoni mnaqqsa) għalkemm dan ma kienx rekwiżit għar-registrazzjoni għal pazjenti b'punteġġ Fan ta' ≥ 3 .

B'kollox, 39 pazjent kienu randomised (61.5 % nisa). Karatteristiċi fil-linja bażi:

- 6-11-il sena: 12-il pazjent, 12-17-il sena: 27 pazjent. L-età medja [devjazzjoni standard (SD, *standard deviation*)] kienet ta' 12.6 (3.3) snin.
- Il-piż medju (SD) kien ta' 42.2 kg (17.8 kg); 6-11-il sena: 26.6 kg (10.4 kg), 12-17-il sena: 49.1 kg (16.0 kg).
- Il-punteġġ Z medju globali fil-linja bażi tal-BMI għall-età (SD) kien ta' -0.6 (1.8).
- Il-punteġġ Z medju globali tal-FVC (SD) fil-linja bażi kien ta' -3.5 (1.9).

L-aktar dijanjosi ta' ILDs sottostanti frekwenti ta' pazjenti rreġistrati kienu:

- 'Defiċjenza ta' proteina surfactant' (nintedanib: 26.9%, placebo: 38.5%),
- 'Sklerozi sistemika' (nintedanib: 15.4%, placebo: 23.1%),
- 'Pulmonite kkawżata minn tossiċità/radjazzjoni/medicini' (nintedanib: 11.5%, placebo 7.7%).
- 'Pulmonite kronika kkawżata minn sensittività eċċessiva' kienet irrappurtata għal 2 pazjenti (nintedanib: 7.7%).
- Il-bqija tad-dijanjosi ta' ILD sottostanti rrapportati għal pazjent wiehed kull wiehed kienu:
 - Fibrozi wara HSCT,
 - RA fil-minorenni,
 - Artrite idjopatika tal-minorenni,
 - Dermatomijosite (DM, *dermatomyositis*),
 - Pulmonite Deskwammattiva tal-Interstizju,
 - Influenza H1N1,
 - (Marda Kronika Mifruxa tal-Pulmun) Mhux ċara,
 - Copa Syndrome,
 - Is-Sindrome Copa,
 - Mutazzjoni tal-Gene Copa,
 - Mard Mhux Differenzjat tat-Tessut Konnettiv,
 - Bronkjolite Obliterans ta' Wara Infezzjoni,
 - ILD mhux speċifikata,
 - Vaskulopatija Idjopatika u assoċjata ma' Sting.

Ir-riżultati tal-punt finali primarju kienu:

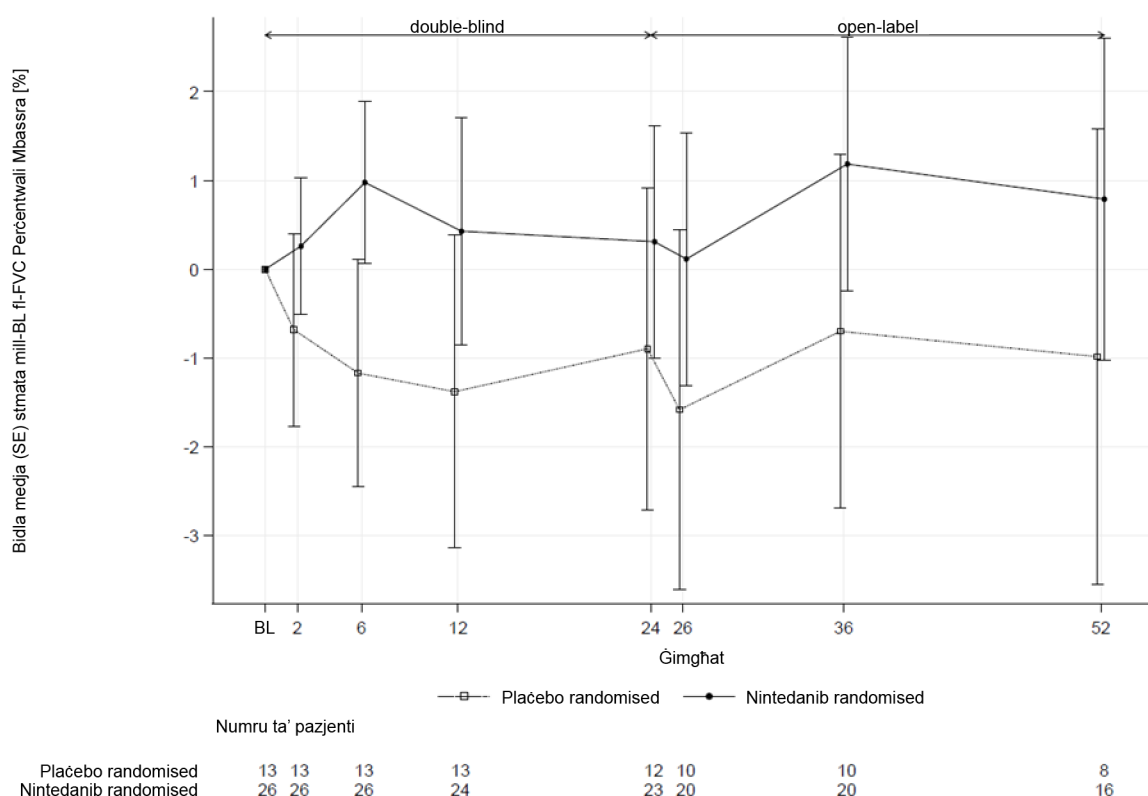
- **Esoniment għal Nintedanib:**
 - L-esoniment għal nintedanib deskritt bhala $AUC_{\tau,ss}$ abbaži ta' tehid ta' kampjuni fi stat fiss generalment kien simili fit-tfal u l-adolexxenti u komparabbli għall- $AUC_{\tau,ss}$ osservata fl-adulti (ara sezzjoni 5.2).
- **Avvenimenti Avversi li Hargħu mat-Trattament (Ġimġha 24):**
 - Grupp ta' Nintedanib: 84.6% tal-pazjenti (6-11-il sena: 75.0%, 12-17-il sena: 88.9%)
 - Grupp tal-placebo: 84.6% tal-pazjenti (6-11-il sena: 100%, 12-17-il sena: 77.8%)

Il-bidla mil-linja bażi fil-Kapaċità Vitali Sforzata, FVC% (*Forced Vital Capacity %*) imbassra ġiet investigata bhala punt finali sekondarju tal-effikaċja. Riżultati (Figura 6):

- **Ġimgha 24:**
 - o Grupp ta' Nintedanib: Bidla medja aġġustata = 0.31 (CI ta' 95%: -2.36, 2.98)
 - o Grupp tal-placebo: Bidla medja aġġustata = -0.89 (CI ta' 95%: -4.61, 2.82)
 - o Differenza f'FVC % imbassra 1.21 (CI ta' 95%: -3.40, 5.81) favur nintedanib.
- **Ġimgha 52:**
 - o Grupp randomised ta' Nintedanib: Bidla medja aġġustata = 0.79 (CI ta' 95%: -2.95, 4.53)
 - o Grupp randomised tal-Placebo: Bidla medja aġġustata = -0.98 (CI ta' 95%: -6.26, 4.30)

Għall-punt finali tal-FVC % imbassra u għadd ta' punti finali esploratorji oħra tal-effikaċja, fost pazjenti pedjatriċi kienet osservata varjabilità għolja fir-rispons għat-trattament b'nintedanib.

Figura 6: Medja aġġustata (SE) tal-bidla assoluta mil-linja bażi fl-FVC % imbassra fuq medda ta' 52 ġimgha - grupp ittrattat*



* Wara 24 ġimgha ta' trattament, il-pazjenti kollha rċevew nintedanib fil-parti open-label tal-prova.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Ofev f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fl-IPF.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu pprezentati r-riżultati tal-istudji b'Ofev fil-popolazzjoni pedjatrika b'età ta' inqas minn 6 snin f'ILDs b'fibrozi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment

Nintedanib laħaq konċentrazzjonijiet massimi fil-plażma madwar 2-4 sigħat wara l-ghoti mill-halq bħala kapsula ta' ġelatina ratba f'kundizzjonijiet fejn l-individwu jkun kiel (medda 0.5-8 sigħat).

Il-bijodisponibilità assoluta ta' doża ta' 100 mg kienet ta' 4.69 % (CI ta' 90 %: 3.615-6.078)

f'voluntiera f'saħħithom. L-assorbiment u l-bijodisponibilità jonqsu bl-effetti tat-trasportaturi u l-metabolizmu sostanzjali first-pass. L-esponiment għal nintedanib żdied b'mod proporzjonali mad-doża fil-medda tad-doża ta' 50-450 mg darba kuljum u 150-300 mg darbtejn kuljum.

Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma fl-istat fiss intlaħqu wara mhux aktar tard minn ġimgha minn meta nġhata d-dożaġġ.

Wara t-tehid tal-ikel, l-esponiment għal nintedanib żdied b'madwar 20 % meta mqabbel mal-ghoti taħt kundizzjonijiet ta' sawm (CI: 95.3-152.5 %) u l-assorbiment ittardja (t_{max} medjan fi stat sajjem: sagħtejn; wara l-ikel: 3.98 siegħa).

Fi studju *in vitro*, it-taħlit ta' kapsuli ta' nintedanib ma' ammont żgħir ta' zalza tat-tuffieħ jew pudina taċ-ċikkulata għal perjodu sa 15-il minuta ma kellu l-ebda impatt fuq il-kwalità farmaċewtika. Nefha u deformazzjoni tal-kapsuli minhabba assorbiment tal-ilma mill-qoxra tal-kapsula magħmula mill-ġelatina kienu osservati b'hin itwal ta' esponiment għal ikel artab. Għalhekk, it-tehid tal-kapsuli ma' ikel artab mhux mistenni li jbidel l-effett kliniku meta jittiehed immedjatament.

Fi studju dwar il-bijodisponibilità relattiva ta' doża waħda ta' nintedanib f'individwi adulti rġiel

f'saħħithom, mogħtija jew bħala kapsula waħda ta' ġelatina ratba ta' 100 mg jew bħala erba' kapsuli ta' ġelatina ratba ta' 25 mg, il-bijodisponibilità kienet simili fiż-żewġ trattamenti.

Distribuzzjoni

Nintedanib isegwi mill-inqas kinetika ta' dispożizzjoni bifazika. Wara infużjoni fil-vini, ġie osservat volum ta' distribuzzjoni għoli (V_{ss} : 1 050 L, 45.0 % gCV).

Il-twaħħil ta' nintedanib mal-proteini *in vitro* fil-plażma tal-bniedem kien għoli, bi frazzjoni mwahħla ta' 97.8 %. L-albumina fis-serum hi kkunsidrata li hi l-proteina maġġuri li teħel. Nintedanib jiġi ddistribwit b'mod preferenzjali fil-plażma bi proporzjon fid-demem għal plażma ta' 0.869.

Bijotrasformazzjoni

Ir-reazzjoni metabolika prevalenti għal nintedanib hu qsim idrolitiku minn esterases li jirriżulta fil-porzjon ta' aċidu hieles BIBF 1202. BIBF 1202 sussegwentement jiġi glukuronidat minn enzimi tal-uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase (UGT), jiġifieri UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, u UGT 1A10 għal BIBF 1202 glucuronide.

Parti żgħira biss tal-bijotrasformazzjoni ta' nintedanib kienet tikkonsisti minn passaġġi ta' CYP, b'CYP 3A4 bħala l-enzima predominanti involuta. Il-metabolit maġġuri dipendenti fuq CYP ma setax jiġi osservat fil-plażma fl-istudju ADME tal-bniedem. *In vitro*, il-metaboliżmu dipendenti fuq CYP ammonta għal madwar 5 % meta mqabbel ma' madwar 25 % ta' qsim permezz ta' esters. Nintedanib, BIBF 1202 u BIBF 1202 glucuronide ukoll ma inibixxewx u ma induċewx enzimi ta' CYP fi studji ta' qabel l-użu kliniku. Għalhekk, mhumiex mistennija interazzjonijiet bejn mediċina u oħra bejn nintedanib u substrati ta' CYP, inibituri ta' CYP, jew indutturi ta' CYP.

Eliminazzjoni

It-tneħħija totali mill-plażma wara infużjoni ġol-vini kienet għolja (CL: 1 390 mL/min, 28.8 % gCV). It-tneħħija fl-awrina tas-sustanza attiva mhux mibdula fi żmien 48 siegħa kienet ta' madwar 0.05 % tad-doża (31.5 % gCV) wara l-ġhoti orali u madwar 1.4 % tad-doża (24.2 % gCV) wara l-ġhoti ġol-vini; it-tneħħija mill-kliwi kienet ta' 20 mL/min (32.6 % gCV). Ir-rotta ewlenija tal-eliminazzjoni tar-radjuattività assoċjata mal-mediċina wara l-ġhoti orali ta' [¹⁴C] nintedanib kienet permezz ta' tneħħija mal-ippurgar/biljari (93.4 % tad-doża, 2.61 % gCV). Il-kontribuzzjoni tat-tneħħija mill-kliwi għat-tneħħija totali kienet baxxa (0.649 % tad-doża, 26.3 % gCV). L-irkupru globali ġie kkunsidrat li kien komplut (aktar minn 90 %) fi żmien 4 ijiem wara d-dożaġġ. Il-*half-life* terminali ta' nintedanib kienet bejn 10 u 15-il siegħa (gCV % madwar 50 %).

Linearità/nuqqas ta' linearità

Il-farmakokinetika (PK, *pharmacokinetics*) ta' nintedanib tista' tiġi kkunsidrata bħala lineari fir-rigward taż-żmien (i.e. id-*data* minn doża waħda tista' tiġi estrapolata għal *data* minn doži multipli). L-akkumulazzjoni wara ġhoti multipli kienet ta' 1.04 drabi għas- C_{max} u 1.38 darba għall-AUC_τ. Il-konċentrazzjonijiet minimi ta' nintedanib baqgħu stabbli għal aktar minn sena.

Trasport

Nintedanib huwa substrat ta' P-gp. Għall-potenzjal tal-interazzjoni ta' nintedanib ma' dan it-trasportatur, ara sezzjoni 4.5. Intwera li nintedanib mhuwiex substrat jew inibitur ta' OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, jew MRP-2 *in vitro*. Barra minn hekk Nintedanib ma kienx substrat ta' BCRP. Ġie osservat potenzjal inibitorju dgħajjef biss fuq OCT-1, BCRP, u P-gp *in vitro*, li hu kkunsidrat li hu ta' rilevanza klinika baxxa. L-istess japplika għal nintedanib billi hu substrat ta' OCT-1.

Analizi Farmakokinetika tal-Popolazzjoni f'popolazzjonijiet speċjali

Il-proprietajiet PK ta' nintedanib kienu simili f'voluntiera f'saħħithom, pazjenti b'IPF, pazjenti b'ILDs kroniċi oħra li jikkawżaw fibrozi b'fenotip progressiv, pazjenti b'SSc-ILD, u pazjenti bil-kanċer. Ibbażat fuq ir-riżultati ta' analiżi tal-PK tal-popolazzjoni (PopPK, *population PK*) f'pazjenti b'IPF u kanċer tal-pulmun ta' ċelluli mhux żgħar (NSCLC, *non small cell lung cancer*) (N = 1 191) u investigazzjonijiet deskrittivi, l-esponiment għal nintedanib ma ġiex influwenzat mis-sess tal-persuna (piż tal-ġisem ikkoreġut), indeboliment ħafif u moderat tal-kliwi (stmat mit-tneħħija tal-kreatinina),

il-konsum ta' alkohol, u l-ġenotip tal-P-gp.

L-analiżi tal-PopPK indikaw effetti moderati fuq l-esponiment għal nintedanib li jiddependu fuq l-età, il-piż tal-ġisem, u r-razza (ara taht). Ibbażat fuq il-varjabilità għolja tal-esponiment bejn l-individwi, effetti moderati osservati huma kkunsidrati bħala mhux klinikament rilevanti (ara sezzjoni 4.4).

Età

L-esponiment għal nintedanib żdied b'mod lineari mal-età. L-AUC_{τ,ss} naqset b'16 % għal pazjent ta' 45 sena u żdiedet bi 13 % għal pazjent ta' 76 sena imqabbel ma' pazjent b'età medjana ta' 62 sena. Il-medda tal-età koperta mill-analiżi kienet ta' 29 sa 85 sena; madwar 5 % tal-popolazzjoni kienu akbar minn 75 sena. Ibbażat fuq mudell tal-PopPK, żieda fl-esponiment għal nintedanib ta' madwar 20-25 % ġiet osservata f'pazjenti li kellhom ≥ 75 sena meta mqabbel ma' pazjenti li kellhom inqas minn 65 sena.

Popolazzjoni pedjatrika

Abbażi tal-analiżi tad-*data* farmakokinetika tal-istudju InPedILD (1199.337), l-ghoti orali ta' nintedanib skont l-algoritmu tad-dożagġ ibbażat fuq il-piż wassal għal esponiment fil-medda osservata f'pazjenti adulti. L-esponimenti tal-AUC_{τ,ss} medja ġeometrika (koeffiċjent ġeometriku tal-varjazzjoni) osservati kienu ta' 175 ng/mL·siegħa (85.1 %) u 167 ng/mL·siegħa (83.6 %) f'10 pazjenti b'età minn 6 snin sa 11-il sena u 23 pazjent b'età minn 12 sa 17-il sena, rispettivament.

Analiżi tal-esponiment u r-rispons tad-*data* tal-istudju InPedILD indikat relazzjoni simili għal Emax bejn l-esponiment u l-FVC % imbassra kif ukoll il-puntegġ Z tal-FVC, appoġġjata minn *data* mill-adulti. Għall-FVC % imbassra, l-EC50 kienet ta' 4.4 ng/mL (żball standard relattiv: 28.6%), filwaqt li għall-puntegġ Z tal-FVC, l-EC50 kienet ta' 5.0 ng/mL (żball standard relattiv: 75.3%).

Nintedanib ma ġiex studjat fi tfal u adolexxenti b'indeboliment tal-fwied.

Fi tfal u adolexxenti b'ILD li tikkawża fibrozi u indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh klassi A), l-immudellar farmakokinetiku tal-popolazzjoni jindika li t-tnaqqis tad-doża rakkomandat (ara sezzjoni 4.2) iwassal għal esponimenti konsistenti ma' esponimenti għal nintedanib f'pazjenti adulti b'indeboliment hafif tal-fwied (Child Pugh klassi A) bid-doża mnaqqsa rakkomandata rispettiva.

Piż tal-ġisem

Ġiet osservata korrelazzjoni inversa bejn il-piż tal-ġisem u l-esponiment għal nintedanib. L-AUC_{τ,ss} żdiedet b'25 % għall-pazjent ta' 50 kg (il-5 percentil) u naqset b'19 % għal pazjent ta' 100 kg (il-95 percentil) meta mqabbel ma' pazjent b'piż medju ta' 71.5 kg.

Razza

L-esponiment medju tal-popolazzjoni għal nintedanib kien 33-50 % oġhla f'pazjenti Ċiniżi, Tajwaniżi, u Indjani u 16 % oġhla f'pazjenti Ġappuniżi, filwaqt li kien 16-22 % aktar baxx fil-Koreani meta mqabbel mal-Kawkasi (piż tal-ġisem ikkoreġut). *Data* minn individwi suwed kienet limitata hafna, iżda fl-istess medda bħal dik għal Kawkasi.

Indeboliment tal-fwied

Fi studju ddedikat ta' fażi I b'doża waħda u meta mqabbel ma' individwi f'saħħithom, l-esponiment għal nintedanib abbażi tas-C_{max} u l-AUC kien 2.2 drabi oġhla f'voluntiera b'indeboliment tal-fwied hafif (Child Pugh A; CI ta' 90% 1.3-3.7 għal C_{max} u 1.2-3.8 għal AUC, rispettivament). F'voluntiera b'indeboliment tal-fwied moderat (Child Pugh B), l-esponiment kien 7.6 drabi oġhla fuq il-baži tas-C_{max} (CI ta' 90% 4.4-13.2) u 8.7 drabi oġhla (CI ta' 90% 5.7-13.1) fuq il-baži tal-AUC, rispettivament, meta mqabbel ma' dak ta' voluntiera f'saħħithom. Individwi b'indeboliment tal-fwied sever (Child Pugh C) ma ġewx studjati.

Trattament flimkien ma' pirfenidone

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, it-trattament konkomitanti ta' nintedanib flimkien ma' pirfenidone kien investigat f'pazjenti b'IPF. Grupp 1 irċieva doża waħda ta' 150 mg nintedanib qabel u wara żieda għal 801 mg pirfenidone tliet darbiet kuljum fi stat fiss (N = 20 pazjent ittrattati). Grupp 2 irċieva trattament fi stat fiss ta' 801 mg pirfenidone tliet darbiet kuljum u kellu profil tal-PK qabel u wara mill-inqas 7 t'ijiem ta' trattament kongunt b'150 mg nintedanib darbtejn kuljum (N = 17-il pazjent ittrattat). Fi grupp 1, il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (intervall ta' kunfidenza (CI –

confidence interval) ta' 90 %) kienu 93 % (57 % - 151 %) u 96 % (70 % - 131 %) għal $C_{\max}$ u AUC_{0-tz} ta' nintedanib, rispettivament (n = 12 għal paragun intraindividwali). Fi grupp 2, il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (CI ta' 90 %) kienu 97 % (86 % - 110 %) u 95 % (86 % - 106 %) għal $C_{\max}$, ss u $AUC_{\tau,ss}$ ta' pirfenidone, rispettivament (n = 12 għal paragun intraindividwali). Abbażi ta' dawn ir-riżultati, m'hemm ex evidenza ta' interazzjoni farmakokinetika rilevanti bejn medicina u oħra bejn nintedanib u pirfenidone meta jingħataw flimkien (ara sezzjoni 4.4).

Trattament flimkien ma' bosentan

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, ġie investigat trattament ta' Ofev flimkien ma' bosentan f'voluntiera f'saħħithom. Individwi rċewew doża waħda ta' 150 mg Ofev qabel u wara dożaġġ multiplu ta' 125 mg bosentan darbtejn kuljum fi stat fiss. Il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (intervall ta' kunfidenza (CI – confidence interval) ta' 90 %) kienu 103 % (86 % - 124 %) u 99 % (91 % - 107 %) għal- $C_{\max}$ u l- AUC_{0-tz} ta' nintedanib, rispettivament (n = 13), li jindikaw li l-ġhoti ta' nintedanib flimkien ma' bosentan ma biddilx il-farmakokinetika ta' nintedanib.

Trattament flimkien ma' kontraċettivi ormonali orali

Fi studju farmakokinetiku ddedikat, pazjenti nisa b'SSc-ILD irċewew doża waħda ta' kombinazzjoni ta' 30 µg ethinylestradiol u 150 µg levonorgestrel qabel u wara dożaġġ darbtejn kuljum ta' 150 mg nintedanib għal mill-inqas 10 ijiem. Il-proporzjonijiet ġeometriċi medji aġġustati (intervall ta' kunfidenza (CI – confidence interval) ta' 90 %) kienu 117 % (108 % - 127 %; $C_{\max}$) u 101 % (93 % - 111 %; AUC_{0-tz}) għal ethinylestradiol u 101 % (90 % - 113 %; $C_{\max}$) u 96 % (91 % - 102 %; AUC_{0-tz}) għal levonorgestrel, rispettivament (n = 15), li jindikaw li l-ġhoti flimkien ta' nintedanib m'għandu l-ebda effett rilevanti fuq l-esponiment fil-plażma ta' ethinylestradiol u levonorgestrel.

Relazzjoni tal-esponiment mar-rispons

Analizi tal-esponiment u r-rispons ta' pazjenti b'IPF u ILDs kroniċi oħra li jikkawżaw fibrozi b'fenotip progressiv, tindika relazzjoni dgħajfa bejn l-esponiment fil-plażma għal nintedanib u żidiet fl-ALT u/jew AST. Id-doża attwali mogħtija tista' tkun ta' tbassir aħjar tar-riskju li tiżviluppa dijarea ta' kwalunkwe intensità, anke jekk l-esponiment tal-plażma bħala fattur li jiddetermina r-riskju ma jistax jiġi eskluż (ara sezzjoni 4.4).

Għall-analizi tal-esponiment u r-rispons fil-popolazzjoni pedjatrika, ara s-subsezzjoni popolazzjoni pedjatrika.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossikoloġija ġenerali

Studji dwar tossiċità ta' doża waħda fil-firien u fil-ġrieden indikaw potenzjal tossiku akut baxx ta' nintedanib. Fi studji tossikoloġiċi b'dożi ripetuti f'firien frieħ, kienu osservati bidliet irriversibbli fl-enamel u d-dentin fl-inċiżivi li jkunu qed jikbru b'rata mgħaġġla u b'mod kontinwu, iżda mhux fil-premolarji jew fil-molarji. Barra minn hekk, kien osservat tħaxxin tal-pjanċi tat-tkabbir tal-epifisi matul il-fażijiet tat-tkabbir tal-ġhadam li kien reversibbli wara t-twaqqif. Dawn il-bidliet huma magħrufa minn inibituri oħrajn ta' VEGFR-2 u jistgħu jiġu kkunsidrati bħala effetti tal-klassi.

Id-dijarea u r-rimettar akkumpanjati minn konsum ta' ikel imnaqqas u telf tal-piż tal-ġisem, ġew osservati fi studji dwar it-tossiċità f'annimali mhux gerriema.

Ma kien hemm l-ebda evidenza ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied fil-firien, fil-klieb u fix-xadini cynomolgus. Żidiet hġief fl-enzimi tal-fwied, li ma kinux minhabba effetti avversi serji bħal dijarea, ġew osservati biss fix-xadini rhesus.

Effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva

Fil-firien, ġew osservati letalità għall-embriju u l-fetu u effetti teratoġeniċi f'livelli ta' esponiment inqas mill-esponiment uman bl-MRHD ta' 150 mg darbtejn kuljum. Ġew osservati wkoll effetti fuq l-iżvilupp tal-iskelettru assjali u fuq l-iżvilupp tal-arterji l-kbar b'livelli subterapewtiċi ta' esponiment.

Fil-fniek, ġew osservati letalità għall-embriju u l-fetu u effetti teratoġeniċi b'esponiment ta' madwar 3 darbtejn oġġla milli bl-MRHD, iżda diġà kienu osservati effetti ekwivoċi fuq l-iżvilupp tal-iskelettru

assjali u l-qalb tal-embriju u l-fetu b'esponiment inqas minn dak bl-MRHD ta' 150 mg darbtejn kuljum.

Fi studju dwar l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid fil-firien, ġew osservati effetti fuq l-iżvilupp ta' qabel u wara t-twelid b'esponiment iktar baxx minn dak bl-MRHD.

Studju dwar il-fertilità fl-irġiel u l-iżvilupp embrijoniku bikri sal-impjantazzjoni fil-firien, ma wera l-ebda effett fuq il-passaġġ riproduttiv fl-irġiel u l-fertilità fl-irġiel.

Fil-firien, ammonti żgħar ta' nintedanib radjutikkettat u/jew il-metaboliti tiegħu, tnehhew fil-halib (≤ 0.5 % tad-doża mogħtija).

Minn studji dwar il-karċinoġenicità li damu sentejn fil-ġrieden u l-firien, ma kien hemm l-ebda evidenza ta' potenzjal karċinoġeniku ta' nintedanib.

Studji ġenotossiċi ma indikaw l-ebda potenzjal mutageniku għal nintedanib.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

triglycerides, ta' katina medja
xaham iebes
lecithin (soya) (E322)

Qoxra tal-kapsula

gelatin
glycerol (85 %)
titanium dioxide (E171)
iron oxide aħmar (E172)
iron oxide isfar (E172)

Linka għall-istampar (applikabbli biss għall-kapsuli rotob ta' Ofev 25 mg)

shellac
iron oxide iswed (E172)
propylene glycol (E1520)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Ofev 25 mg kapsuli rotob

4 snin

Ofev 100 u 150 mg kapsuli rotob

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Folja

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C. Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

Flixxun

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C. Żomm il-flixxun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Ofev 25 mg kapsuli rotob

Ofev 25 mg kapsuli rotob huma disponibbli fid-daqsijiet tal-pakkett li ġejjin:

- 60 × 1 kapsula ratba f'folji tal-aluminju/aluminju perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda
- 60 kapsula ratba fi flixxun tal-HDPE (plastik) b'għatu bil-kamin
- 120 kapsula ratba fi flixxun tal-HDPE (plastik) b'għatu bil-kamin
- 180 kapsula ratba fi flixxun tal-HDPE (plastik) b'għatu bil-kamin

Ofev 100 mg kapsuli rotob

Ofev 100 mg kapsuli rotob huma disponibbli fid-daqsijiet tal-pakkett li ġejjin:

- 30 × 1 kapsula ratba f'folji tal-aluminju/aluminju perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda
- 60 × 1 kapsula ratba f'folji tal-aluminju/aluminju perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda

Ofev 150 mg kapsuli rotob

Ofev 150 mg kapsuli rotob huma disponibbli fid-daqsijiet tal-pakkett li ġejjin:

- 30 × 1 kapsula ratba f'folji tal-aluminju/aluminju perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda
- 60 × 1 kapsula ratba f'folji tal-aluminju/aluminju perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

F'każ li tiġi f'kuntatt mal-kontenut tal-kapsula, l-idejn għandhom jinhaslu immedjatament b'hafna ilma (ara sezzjoni 4.2).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Ofev 25 mg kapsuli rotob

EU/1/14/979/009
EU/1/14/979/010
EU/1/14/979/011
EU/1/14/979/012

Ofev 100 mg kapsuli rotob

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

Ofev 150 mg kapsuli rotob

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Jannar 2015

Data tal-aħħar tiġdid: 23 ta' Settembru 2019

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Il-Ġermanja

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Franza

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott ikkonċernat.

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA GHALL-FOLJA 25 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ofev 25 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 25 mg ta' nintedanib (bħala esilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih soya lecithin. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli rotob

60 × 1 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/14/979/009

13. NUMRU TAL-LOTT<, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ofev 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TA' BARRA GHALL-FLIXKUN 25 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ofev 25 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 25 mg ta' nintedanib (bħala esilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih soya lecithin. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli rotob

60 kapsula ratba
120 kapsula ratba
180 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT<, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ofev 25 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TA' BARRA GHALL-FOLJA 100 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ofev 100 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 100 mg ta' nintedanib (bħala esilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih soya lecithin. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli rotob

30 × 1 kapsula ratba

60 × 1 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ofev 100 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KAXXA TA' BARRA GHALL-FOLJA 150 mg****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ofev 150 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 150 mg ta' nintedanib (bħala esilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih soya lecithin. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli rotob

30 × 1 kapsula ratba

60 × 1 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**8. DATA TA' SKADENZA**

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Aħżen fil-pakkett originali sabiex tilqa' mill-umdità'.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Ofev 150 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA 25 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ofev 25 mg kapsuli
nintedanib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tiftaħx qabel l-użu.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA 100 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ofev 100 mg kapsuli
nintedanib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tiftaħx qabel l-użu.

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA 150 mg

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ofev 150 mg kapsuli
nintedanib

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. OHRAJN

Tiftaħx qabel l-użu.

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

TIKKETTA GHALL-FLIXKUN 25 mg

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ofev 25 mg kapsuli rotob
nintedanib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula fiha 25 mg ta' nintedanib (bħala esilate).

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih soya lecithin. Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsuli rotob

60 kapsula ratba
120 kapsula ratba
180 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Żomm il-flixkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT<, DONAZZJONI U KOWD TAL-PRODOTT>

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU – DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ofev 25 mg kapsuli rotob nintedanib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Ofev u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ofev
3. Kif għandek tiehu Ofev
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ofev
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ofev u għalxiex jintuża

Ofev fih is-sustanza attiva nintedanib, medicina li tagħmel parti mill-klassi tal-hekk imsejja inibituri ta' tyrosine kinase, u jintuża għat-trattament tal-mard li ġej:

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis) fl-adulti

IPF hija kundizzjoni fejn it-tessut fil-pulmun tiegħek jehxien, jibbies u jiżviluppa ċikatriċi maż-żmien. Bħala riżultat, iċ-ċikatriċi jnaqqsu l-kapaċità li tittrasferixxi ossiġenu mill-pulmun għad-demm u jsir diffiċli li tiehu n-nifs fil-fond. Ofev jgħin biex inaqqas aktar ċikatriċi u twebbis tal-pulmun.

Mard kroniku iehor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv fl-adulti

Minbarra IPF, hemm kondizzjonijiet oħra li fihom it-tessut fil-pulmuni tiegħek jehxien, jibbies, u jifforma ċikatriċi maż-żmien (fibrozi tal-pulmun) u jkompli jmur għall-aġġar (fenotip progressiv). Eżempji ta' dawn il-kondizzjonijiet huma pulmonite kkawżata minn sensitività eċċessiva, ILDs awtoimmuni (eż. ILD assoċjata ma' artrite reumatoid), pulmonite tal-interstizju idjopatika mhux speċifikata, pulmonite tal-interstizju idjopatika li ma tistax tiġi kklassifikata u ILDs oħra. Ofev jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmuni.

Mard klinikament sinifikanti u progressiv tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) li jikkawża fibrozi fit-tfal u fl-adolessenti b'età minn 6 snin sa 17-il sena

Fibrozi tal-pulmun tista' ssehh f'pazjenti b'Mard tal-Interstizju tal-Pulmun tat-Tfulija (chILD, *Childhood Interstitial Lung Disease*). Meta dan ikun il-każ, it-tessut fil-pulmuni tat-tfal u l-adolessenti jehxien, jibbies u jifforma ċikatriċi maż-żmien. Ofev jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmuni.

Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, systemic sclerosis associated interstitial lung disease) fl-adulti, adolessenti u tfal b'età minn 6 snin 'il fuq

Sklerozi sistemika (SSc, *systemic sclerosis*), magħrufa wkoll bħala skleroderma (u sklerozi sistemika tal-minorenni fit-tfal u l-adolessenti), hija marda awtoimmuni kronika rari li taffettwa t-tessut konnettiv f'ħafna partijiet tal-ġisem. SSc tikkawża fibrozi (ċikatriċi u ebusija) tal-ġilda u organi interni oħra bħall-pulmuni. Meta l-pulmuni jkunu affettwati minn fibrozi, din tissejjaħ marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD, *interstitial lung disease*), u għalhekk il-kondizzjoni tissejjaħ SSc-ILD. Fibrozi

fil-pulmuni tnaqqas il-hila li jiġi ttrasferit l-ossiġenu fin-nixxieġha tad-demmi fil-ġisem, u l-kapaċità li wieheh jiehu n-nifs titnaqqas. Ofev jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmuni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ofev

Tihux Ofev

- jekk inti tqila,
- jekk inti allergiku għal nintedanib, karawett jew sojja, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tiehu Ofev,

- jekk għandek jew kellek problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi fil-kliwi, jew jekk kienet osservata żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek,
- jekk għandek jew kellek problemi ta' ħruġ ta' demm,
- jekk tiehu medicini li jraqu d-demmi (bħal warfarin, phenprocoumon jew heparin) biex tipprevjeni emboli tad-demmi,
- jekk tiehu pifenidone peress li dan jista' jżid ir-riskju li jkollok dijarea, dardir, rimettar u problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi bil-qalb (pereżempju attakk tal-qalb),
- jekk kellek operazzjoni riċenti. Nintedanib jista' jaffettwa l-mod li bih il-feriti tiegħek ifiequ. Għalhekk, it-trattament tiegħek b'Ofev normalment jitwaqqaf għal xi żmien jekk tkun se tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek terġa' tibda it-trattament tiegħek b'din il-medicina.
- jekk għandek pressjoni tad-demmi għolja,
- jekk għandek pressjoni tad-demmi għolja b'mod mhux normali fil-kanali tad-demmi tal-pulmuni (pressjoni pulmonari għolja),
- jekk għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmi) jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmi.

Ibbażat fuq din l-informazzjoni, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek xi testijiet tad-demmi, pereżempju biex jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riżultati ta' dawn it-testijiet u se jiddeċiedi jekk inti tistax tirċievi Ofev.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li tkun qed tiehu din il-medicina,

- jekk ikollok id-dijarea. It-trattament tad-dijarea minn kmieni huwa importanti (ara sezzjoni 4, 'Effetti sekondarji possibbli');
- jekk tirremetti jew thossok ma tiflaħx (nawsja);
- jekk għandek sintomi mhux spjegati bħal sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk (suffejra), awrina skura jew kannella (kulur it-te), uġiġ fin-naħa ta' fuq tal-lemin fiż-żona tal-istonku tiegħek (addome), fsada jew titbengel b'mod aktar faċli minn normal, jew thossok għajjen. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi serji tal-fwied
- jekk ikollok uġiġ sever fl-istonku, deni, tertir, mard, rimettar jew riġidità jew nefha fiż-żaqq, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' toqba fil-ħajt tal-imsaren tiegħek ('perforazzjoni gastrointestinali'). Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk kellek ulċeri peptiċi jew mard divertikulari fil-passat, jew qed tiġi ttrattat fl-istess waqt b'medicini anti-infjammatorji (NSAIDs) (li jintużaw biex jittrattaw l-uġiġ u n-nefha) jew sterojdi (li jintużaw għall-infjammazzjoni u l-allergiji), peress li dan jista' jżid dan ir-riskju;
- jekk għandek taħlita ta' uġiġ sever jew brim fl-istonku tiegħek, demmi aħmar fl-ippurgar tiegħek jew dijarea għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-musrana kkawżata minn provvista ta' demmi inadegwata;
- jekk thoss uġiġ, nefha, ħmura, shana fi driegħ/riġel, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' embolu tad-demmi f'wahda mill-vini tiegħek (tip ta' kanal tad-demmi);
- jekk ikollok għafis jew uġiġ fis-sider, normalment fuq in-naħa tax-xellug tal-ġisem, uġiġ

- fl-ghonq, fix-xedaq, fl-ispalla jew driegħ, taħbit mgħaġġel tal-qalb, qtugħ ta' nifs, nawsja, rimettar, għaliex dawn jistgħu jkunu sintomi ta' attakk tal-qalb;
- jekk ikollok kwalunkwe ħruġ ta' demm maġġuri;
- jekk ikollok tbengil, fsada, deni, għeja u konfużjoni. Dawn jistgħu jkunu sinjal ta' ħsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroanġjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*);
- jekk ikollok sintomi bħal uġiġħ ta' ras, tibdil fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dghjufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni tal-moħħ imsejha sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*).

Tfal u adolexxenti

Ofev m'għandux jittiehed minn tfal ta' inqas minn 6 snin.

It-tabib tiegħek jista' jeżamina s-snien b'mod regolari mill-inqas kull 6 xhur sakemm l-iżvilupp tas-snien ikun komplut, u jimmonitorja t-tkabbir tiegħek kull sena (permezz ta' immaġini tal-ghadam) waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.

Medicini oħra u Ofev

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra, inklużi medicini li ġejjin mill-ħxejjex u medicini li jinkisbu mingħajr riċetta.

Ofev jista' jinteraġixxi ma' ċerti medicini oħrajn. Il-medicini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jżidu l-livelli ta' nintedanib fid-demm tiegħek, u b'hekk jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji (ara sezzjoni 4, 'Effetti sekondarji possibbli'):

- medicina li tintuża biex tittratta infezzjonijiet fungali (ketoconazole)
- medicina li tintuża biex tittratta infezzjonijiet batterjali (erythromycin)
- medicina li taffettwa s-sistema immuni tiegħek (cyclosporine)

Il-medicini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' nintedanib fid-demm tiegħek u għalhekk jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Ofev:

- antibijotiku li jintuża biex jittratta t-tuberkulożi (rifampicin)
- medicini biex jitrattaw l-aċċessjonijiet (carbamazepine, phenytoin)
- medicina li ġejja mill-ħxejjex għat-trattament tad-depressjoni (St. John's Wort)

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredra, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Tqala

Tiħux din il-medicina waqt it-tqala, għax tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiela tiegħek u tikkawża difetti tat-twelid.

Għandek tagħmel test tat-tqala biex jiġi żgurat li m'intix tqila qabel ma tibda t-trattament b'Ofev. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

Kontraċezzjoni

- Nisa li jistgħu joħroġu tqal iridu jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni biex jevitaw it-tqala meta jibdeu jieħdu Ofev, waqt li jkunu qed jieħdu Ofev u għal mill-inqas 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.
- Għandek tiddiskuti l-metodi l-aktar adattati ta' kontraċezzjoni għalik mat-tabib tiegħek.
- Rimettar u/jew dijarea jew kondizzjonijiet gastrointestinali oħra jistgħu jaffettwaw l-assorbiment ta' kontraċettivi ormonali orali, bħall-pilloli għall-kontroll tat-twelid, u jistgħu jnaqqsu l-effikaċja tagħhom. Għalhekk, jekk tkun qed tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek biex tiddiskuti metodu ta' kontraċezzjoni alternattiv aktar xieraq.
- Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt it-trattament b'Ofev.

Treddigh

Treddax waqt it-trattament b'Ofev ghax jista' jkun hemm riskju ta' hsara lit-tarbija li qed tiġi mredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ofev jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. M'ghandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflahx.

Ofev fih soya lecithin

Jekk inti allergiku għas-sojja jew il-karawett, tihux din il-medicina (ara sezzjoni 2, taht 'Tihux Ofev').

3. Kif ghandek tiehu Ofev

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Hu l-kapsuli darbtejn kuljum bejn wiehed u iehor f'intervall ta' madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin fl-istess hin kuljum, pereżempju kapsula waħda filgħodu u kapsula waħda filgħaxija. Dan jiżgura li ammont kostanti ta' nintedanib jinżamm fiċ-ċirkolazzjoni tad-demem tiegħek. Ibla' l-kapsuli shaħ mal-ilma u tomghodx il-kapsuli. Huwa rakkomandat li tiehu l-kapsuli mal-ikel, i.e. waqt jew immedjatement qabel jew wara ikla. Tiftaħ u tfarraxx il-kapsula (ara sezzjoni 5, taht 'Kif taħzen Ofev').

Biex tibra' b'mod aktar faċli, tista' tiehu l-kapsuli flimkien ma' ammont żgħir (kuċċarina waħda) ta' ikel artab kiesaħ jew f'temperatura tal-kamra, bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina taċ-ċikkulata. Ibla' l-kapsula immedjatement u tomghodhiex, biex tiżgura li tibqa' intatta.

Adulti

Id-doża rakkomandata hija kapsula waħda ta' 150 mg darbtejn kuljum (total ta' 300 mg kuljum). Tihux aktar mid-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Ofev 150 mg kuljum.

Jekk ma tittollerax id-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Ofev 150 mg kuljum (ara effetti sekondarji possibbli fis-sezzjoni 4) it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' kuljum ta' Ofev. M'ghandekx tnaqqas id-doża jew twaqqaf it-trattament waħdek mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel.

It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża rakkomandata tiegħek għal 100 mg darbtejn kuljum (total ta' 200 mg kuljum). F'dan il-każ, it-tabib tiegħek se jagħtik riċetta għall-kapsuli Ofev 100 mg għat-trattament tiegħek. Tihux aktar mid-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Ofev 100 mg kuljum jekk id-doża tiegħek ta' kuljum tkun tnaqqset għal 200 mg kuljum.

Użu fit-tfal u fl-adolessenti

Id-doża rakkomandata tiddependi mill-piż tal-pazjent.

Għid lit-tabib tiegħek jekk f'xi żmien matul it-trattament il-piż tal-pazjent ikun ta' inqas minn 13.5 kg.

Għid lit-tabib tiegħek jekk ghandek problemi fil-fwied.

It-tabib tiegħek se jiddetermina d-doża t-tajba. It-tabib tiegħek jista' jagħgusta d-doża hekk kif t-trattament javvanza.

Jekk ma tittollerax id-doża rakkomandata tal-kapsuli Ofev kuljum (ara effetti sekondarji possibbli fis-sezzjoni 4) it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' kuljum ta' Ofev.

Tnaqqas id-doża u twaqqafx it-trattament waħdek mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel:

Dożaġġ ibbażat fuq il-piż għall-kapsuli Ofev fi tfal u adolexxenti:

Firxa tal-piż f'kilogrammi (kg)	Doża ta' Ofev f'milligrammi (mg)
13.5 - 22.9 kg	50 mg (żewġ kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum
23.0 - 33.4 kg	75 mg (tliet kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum
33.5 - 57.4 kg	100 mg (kapsula waħda ta' 100 mg jew erba' kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum
57.5 kg u aktar	150 mg (kapsula waħda ta' 150 mg jew sitt kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum

Jekk tieħu Ofev aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tieħu Ofev

Tiħux żewġ kapsuli flimkien jekk tkun insejt tieħu d-doża tiegħek ta' qabel. Għandek tieħu d-doża li jkun imiss ta' Ofev kif ippjanat fil-hin skedat li jkun imiss rakkomandat mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tieħu Ofev

Tieqafx tieħu Ofev mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel. Hu importanti li tieħu din il-medicina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għal din il-medicina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Huwa meħtieġ li toqgħod attent hafna jekk ikollok l-effetti sekondarji li ġejjin waqt it-trattament b'Ofev:

Dijarea (*komuni hafna, tista' taffettwa aktar minn pazjent 1 minn kull 10*):

Id-dijarea tista' twassal għal deidratazzjoni: telf ta' fluwidu u mluha importanti (elettroliti, bhal sodium jew potassium) mill-ġisem tiegħek. Mal-ewwel sinjali ta' dijarea, ixrob hafna fluwidi u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament. Ibda trattament adattat kontra d-dijarea, eż. b'loperamide, kemm jista' jkun malajr.

L-effetti sekondarji l-oħra li ġejjin ġew osservati waqt it-trattament b'din il-medicina.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek.

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis)

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok imdardar (nawsja)
- Uġiġh fil-parti t'isfel tal-ġisem (fiż-żaqq)
- Riżultati tat-testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Rimettar
- Telf ta' aptit

- Tnaqqis fil-piż
- Fsada
- Raxx
- Uġigh ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Ghadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Pressjoni għolja
- Suffeġra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn minhabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Hakk
- Attak ta' qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinurja)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmi jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmi (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi bħal uġigh ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dgħufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja (sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri)

Mard kroniku ieħor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Telf ta' aptit
- Uġigh fil-parti t'isfel tal-ġisem (fiż-żaqq)
- Riżultati tat-testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Tnaqqis fil-piż
- Pressjoni għolja
- Fsada
- Problemi serji fil-fwied
- Raxx
- Uġigh ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Ghadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Suffeġra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn minhabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Hakk
- Attakk ta' qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinurja)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmi jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmi (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)

- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi bħal uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dghjufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja (sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri)

Marda tal-interstizzju tal-pulmun marbuta ma' sklerożi sistemika (SSc-ILD, systemic sclerosis associated interstitial lung disease)

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Uġiġħ fil-parti t'isfel tal-ġisem (fiż-żaqq)
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-fwied

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Fsada
- Pressjoni għolja
- Telf t'aptit
- Tnaqqis fil-piż
- Uġiġħ ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Għadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Raxx
- Hakk

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)

- Attakk ta' qalb
- Pankreatite
- Suffejra, li hija kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn minħabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Tkabbir u dghjufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmi jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmi (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinurja)
- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi bħal uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dghjufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja (sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri)

Mard tal-interstizzju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) li jikkawża fibrozi fit-tfal u l-adolesxenti

L-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolesxenti kienu simili għall-effetti sekondarji f'pazjenti adulti. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi effett sekondarju.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Ofev

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna, il-folja jew il-flixxkun. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx Ofev f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.

Folja: Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Flixxkun: Żomm il-flixxkun magħluq sewwa sabiex tilqa' mill-umdità.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-folja li jkun fiha l-kapsuli tkun miftuħa jew jekk kapsula tkun miksura.

Jekk tiġi f'kuntatt mal-kontenut tal-kapsula, aħsel idejk immedjatement b'hafna ilma (ara sezzjoni 3, 'Kif għandek tiegħu Ofev').

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ofev

- Is-sustanza attiva hi nintedanib. Kull kapsula fiha 25 mg ta' nintedanib (bħala esilate).

- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:

Kontenut tal-kapsula: Triglycerides, ta' katina medja, hard fat, soya lecithin (E322) (ara sezzjoni 2, taħt 'Tiegħu Ofev')

Qoxra tal-kapsula: Gelatin, glycerol (85 %), titanium dioxide (E171), iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172)

Linka għall-istampar: Shellac, iron oxide iswed (E172), propylene glycol (E1520)

Kif jidher Ofev u l-kontenut tal-pakkett

Ofev 25 mg kapsuli huma kapsuli tal-ġelatina ratba ta' kulur oranġjo, opaki, ovali (ta' madwar 8 × 5 mm), stampati fuq naħa waħda bin-numru "25" bl-iswed.

Hemm erba' daqsijiet ta' pakketti disponibbli ta' Ofev 25 mg kapsuli:

- 60 × 1 kapsula ratba f'folji tal-aluminju/aluminju perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda
- 60 kapsula ratba fi flixxkun tal-plastik b'għatu bil-kamin
- 120 kapsula ratba fi flixxkun tal-plastik b'għatu bil-kamin
- 180 kapsula ratba fi flixxkun tal-plastik b'għatu bil-kamin

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Il-Ġermanja

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Бюрингер 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 89 00

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

Vhutor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ofev 100 mg kapsuli rotob nintedanib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Ofev u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ofev
3. Kif għandek tiehu Ofev
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ofev
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Ofev u għalxiex jintuża

Ofev fih is-sustanza attiva nintedanib, medicina li tagħmel parti mill-klassi tal-hekk imsejha inibituri ta' tyrosine kinase, u jintuża għat-trattament tal-mard li ġej:

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis) fl-adulti

IPF hija kundizzjoni fejn it-tessut fil-pulmun tiegħek jehxien, jibbies u jiżviluppa ċikatriċi maż-żmien. Bħala riżultat, iċ-ċikatriċi jnaqqsu l-kapaċità li tittrasferixxi ossiġenu mill-pulmun għad-demm u jsir diffiċli li tiehu n-nifs fil-fond. Ofev jgħin biex inaqqas aktar ċikatriċi u twebbis tal-pulmun.

Mard kroniku ieħor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv fl-adulti

Minbarra IPF, hemm kondizzjonijiet oħra li fihom it-tessut fil-pulmoni tiegħek jehxien, jibbies, u jifforma ċikatriċi maż-żmien (fibrozi tal-pulmun) u jkompli jmur għall-aġar (fenotip progressiv). Eżempji ta' dawn il-kondizzjonijiet huma pulmonite kkawżata minn sensitività eċċessiva, ILDs awtoimmuni (eż. ILD assoċjata ma' artrite reumatoidje), pulmonite tal-interstizju idjopatika mhux speċifikata, pulmonite tal-interstizju idjopatika li ma tistax tiġi kklassifikata u ILDs oħra. Ofev jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmoni.

Mard klinikament sinifikanti u progressiv tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) li jikkawża fibrozi fit-tfal u fl-adolesxenti b'età minn 6 snin sa 17-il sena

Fibrozi tal-pulmun tista' sseħħ f'pazjenti b'Mard tal-Interstizju tal-Pulmun tat-Tfulija (chILD, *Childhood Interstitial Lung Disease*). Meta dan ikun il-każ, it-tessut fil-pulmoni tat-tfal u l-adolesxenti jehxien, jibbies u jifforma ċikatriċi maż-żmien. Ofev jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmoni.

Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, systemic sclerosis associated interstitial lung disease) fl-adulti, adolesxenti u tfal b'età minn 6 snin 'il fuq

Sklerozi sistemika (SSc, *systemic sclerosis*), magħrufa wkoll bħala skleroderma (u sklerozi sistemika tal-minorenni fit-tfal u l-adolesxenti), hija marda awtoimmuni kronika rari li taffettwa t-tessut konnettiv f'ħafna partijiet tal-ġisem. SSc tikkawża fibrozi (ċikatriċi u ebusija) tal-ġilda u organi interni oħra bħall-pulmoni. Meta l-pulmoni jkunu affettwati minn fibrozi, din tissejjaħ marda tal-interstizju

tal-pulmun (ILD, *interstitial lung disease*), u għalhekk il-kondizzjoni tissejjah SSc-ILD. Fibrozi fil-pulmuni tnaqqas il-hila li jiġi ttrasferit l-ossiġenu fin-nixxieġha tad-demmi fil-gisem, u l-kapaċità li wieħed jiehu n-nifs tinaqqas. Ofev jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmuni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ofev

Tihux Ofev

- jekk inti tqila,
- jekk inti allergiku għal nintedanib, karawett jew sojja, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tiehu Ofev,

- jekk għandek jew kellek problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi fil-kliwi, jew jekk kienet osservata żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek,
- jekk għandek jew kellek problemi ta' ħruġ ta' demm,
- jekk tiehu medicini li jraqu d-demmi (bħal warfarin, phenprocoumon jew heparin) biex tipprevjeni emboli tad-demmi,
- jekk tiehu pirfenidone peress li dan jista' jżid ir-riskju li jkollok dijarea, dardir, rimettar u problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi bil-qalb (pereżempju attakk tal-qalb),
- jekk kellek operazzjoni riċenti. Nintedanib jista' jaffettwa l-mod li bih il-feriti tiegħek ifiequ. Għalhekk, it-trattament tiegħek b'Ofev normalment jitwaqqaf għal xi żmien jekk tkun se tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek terġa' tibda it-trattament tiegħek b'din il-medicina.
- jekk għandek pressjoni tad-demmi għolja,
- jekk għandek pressjoni tad-demmi għolja b'mod mhux normali fil-kanali tad-demmi tal-pulmuni (pressjoni pulmonari għolja),
- jekk għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmi) jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmi.

Ibbażat fuq din l-informazzjoni, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek xi testijiet tad-demmi, pereżempju biex jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riżultati ta' dawn it-testijiet u se jiddeċiedi jekk inti tistax tirċievi Ofev.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li tkun qed tiehu din il-medicina,

- jekk ikollok id-dijarea. It-trattament tad-dijarea minn kmieni huwa importanti (ara sezzjoni 4, 'Effetti sekondarji possibbli');
- jekk tirremetti jew thossok ma tiflaħx (nawsja);
- jekk għandek sintomi mhux spjegati bħal sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk (suffejra), awrina skura jew kannella (kulur it-te), uġiġ fin-naha ta' fuq tal-lemin fiż-żona tal-istonku tiegħek (addome), fsada jew titbengel b'mod aktar faċli minn normal, jew thossok għajjen. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi serji tal-fwied
- jekk ikollok uġiġ sever fl-istonku, deni, tertir, mard, rimettar jew riġidità jew nefha fiż-żaqq, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' toqba fil-ħajt tal-imsaren tiegħek ('perforazzjoni gastrointestinali'). Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk kellek ulċeri peptiċi jew mard divertikulari fil-passat, jew qed tiġi ttrattat fl-istess waqt b'medicini anti-infjammatorji (NSAIDs) (li jintużaw biex jittrattaw l-uġiġ u n-nefha) jew steroidi (li jintużaw għall-infjammazzjoni u l-allergiji), peress li dan jista' jżid dan ir-riskju;
- jekk għandek taħlita ta' uġiġ sever jew brim fl-istonku tiegħek, demmi aħmar fl-ippurgar tiegħek jew dijarea għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-musrana kkawżata minn provvista ta' demmi inadegwata;
- jekk thoss uġiġ, nefha, ħmura, shana fi driegħ/riġel, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' embolu tad-demmi f'wahda mill-vini tiegħek (tip ta' kanal tad-demmi);

- jekk ikollok għafis jew uġiġh fis-sider, normalment fuq in-naħa tax-xellug tal-ġisem, uġiġh fl-għonq, fix-xedaq, fl-ispalla jew driegħ, taħbit mgħaġġel tal-qalb, qtugħ ta' nifs, nawsja, rimettar, għaliex dawn jistgħu jkunu sintomi ta' attakk tal-qalb;
- jekk ikollok kwalunkwe ħruġ ta' demm maġġuri;
- jekk ikollok tbengil, fsada, deni, għeja u konfużjoni. Dawn jistgħu jkunu sinjal ta' ħsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroangjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*);
- jekk ikollok sintomi bħal uġiġh ta' ras, tibdil fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dgħjufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni tal-moħħ imsejha sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*).

Tfal u adolexxenti

Ofev m'għandux jittiehed minn tfal ta' inqas minn 6 snin.

It-tabib tiegħek jista' jeżamina s-snien b'mod regolari mill-inqas kull 6 xhur sakemm l-iżvilupp tas-snien ikun komplut, u jimmonitorja t-tkabbir tiegħek kull sena (permezz ta' immaġini tal-għadam) waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.

Medicini oħra u Ofev

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra, inklużi medicini li ġejjin mill-ħxejjex u medicini li jinkisbu mingħajr riċetta.

Ofev jista' jinteraġixxi ma' ċerti medicini oħrajn. Il-medicini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jżidu l-livelli ta' nintedanib fid-demm tiegħek, u b'hekk jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji (ara sezzjoni 4, 'Effetti sekondarji possibbli'):

- medicina li tintuża biex tittratta infezzjonijiet fungali (ketoconazole)
- medicina li tintuża biex tittratta infezzjonijiet batterjali (erythromycin)
- medicina li taffettwa s-sistema immuni tiegħek (cyclosporine)

Il-medicini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' nintedanib fid-demm tiegħek u għalhekk jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Ofev:

- antibijotiku li jintuża biex jittratta t-tuberkulozi (rifampicin)
- medicini biex jittrattaw l-aċċessjonijiet (carbamazepine, phenytoin)
- medicina li ġejja mill-ħxejjex għat-trattament tad-depressjoni (St. John's Wort)

Tqala u treddigh

Jekk inti tqila jew qed tredra, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Tqala

Tihux din il-medicina waqt it-tqala, għax tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwiela tiegħek u tikkawża difetti tat-twelid.

Għandek tagħmel test tat-tqala biex jiġi żgurat li m'intix tqila qabel ma tibda t-trattament b'Ofev. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

Kontraċezzjoni

- Nisa li jistgħu joħorġu tqal iridu jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni biex jevitaw it-tqala meta jibdwu jiehdu Ofev, waqt li jkunu qed jiehdu Ofev u għal mill-inqas 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.
- Għandek tiddiskuti l-metodi l-aktar adattati ta' kontraċezzjoni għalik mat-tabib tiegħek.
- Rimettar u/jew dijarea jew kondizzjonijiet gastrointestinali oħra jistgħu jaffettwaw l-assorbiment ta' kontraċettivi ormonali orali, bħall-pilloli għall-kontroll tat-twelid, u jistgħu jnaqqsu l-effikaċja tagħhom. Għalhekk, jekk tkun qed tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek biex tiddiskuti metodu ta' kontraċezzjoni alternattiv aktar xieraq.
- Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt it-trattament b'Ofev.

Treddigh

Treddax waqt it-trattament b'Ofev ghax jista' jkun hemm riskju ta' hsara lit-tarbija li qed tigi mredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ofev jista' jkollu effett żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. M'ghandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflaħx.

Ofev fih soya lecithin

Jekk inti allergiku ghas-sojja jew il-karawett, tihux din il-medicina (ara sezzjoni 2, taht 'Tihux Ofev').

3. Kif ghandek tiehu Ofev

Dejjem ghandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Ħu l-kapsuli darbtejn kuljum bejn wieħed u ieħor f'intervall ta' madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin fl-istess ħin kuljum, pereżempju kapsula waħda filgħodu u kapsula waħda filgħaxija. Dan jiżgura li ammont kostanti ta' nintedanib jinżamm fiċ-ċirkolazzjoni tad-demem tiegħek. Ibla' l-kapsuli shaħ mal-ilma u tomghodx il-kapsuli. Huwa rakkomandat li tiehu l-kapsuli mal-ikel, i.e. waqt jew immedjatement qabel jew wara ikla. Tiftaħx u tfarrakx il-kapsula (ara sezzjoni 5, taht 'Kif taħžen Ofev').

Biex tibla' b'mod aktar faċli, tista' tiehu l-kapsuli flimkien ma' ammont żgħir (kuċċarina waħda) ta' ikel artab kiesaħ jew f'temperatura tal-kamra, bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina taċ-ċikkulata. Ibla' l-kapsula immedjatement u tomghodhiex, biex tiżgura li tibqa' intatta.

Adulti

Id-doża rakkomandata hija kapsula waħda ta' 100 mg darbtejn kuljum (total ta' 200 mg kuljum). Tihux aktar mid-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Ofev 100 mg kuljum.

Jekk ma tittollerax id-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Ofev 100 mg kuljum (ara effetti sekondarji possibbli fis-sezzjoni 4) it-tabib tiegħek jista' jagħtik parir twaqqaf din il-medicina. M'ghandekx tnaqqas id-doża jew twaqqaf it-trattament waħdek mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel.

Użu fit-tfal u fl-adolesxenti

Id-doża rakkomandata tiddependi mill-piż tal-pazjent.

Għid lit-tabib tiegħek jekk f'xi żmien matul it-trattament il-piż tal-pazjent ikun ta' inqas minn 13.5 kg.

Għid lit-tabib tiegħek jekk ghandek problemi fil-fwied.

It-tabib tiegħek se jiddetermina d-doża t-tajba. It-tabib tiegħek jista' jaġġusta d-doża hekk kif it-trattament javvanza.

Jekk ma tittollerax id-doża rakkomandata tal-kapsuli Ofev kuljum (ara effetti sekondarji possibbli fis-sezzjoni 4) it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' kuljum ta' Ofev.

Tnaqqasx id-doża u twaqqafx it-trattament waħdek mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel:

Dożaġġ ibbażat fuq il-piż għall-kapsuli Ofev fi tfal u adolexxenti:

Firxa tal-piż f'kilogrammi (kg)	Doża ta' Ofev f'milligrammi (mg)
13.5 - 22.9 kg	50 mg (żewġ kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum
23.0 - 33.4 kg	75 mg (tliet kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum
33.5 - 57.4 kg	100 mg (kapsula waħda ta' 100 mg jew erba' kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum
57.5 kg u aktar	150 mg (kapsula waħda ta' 150 mg jew sitt kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum

Jekk tieħu Ofev aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tieħu Ofev

Tiħux żewġ kapsuli flimkien jekk tkun insejt tieħu d-doża tiegħek ta' qabel. Għandek tieħu d-doża li jkun imiss ta' Ofev kif ippjanat fil-hin skedat li jkun imiss rakkomandat mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tieħu Ofev

Tieqafx tieħu Ofev mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel. Hu importanti li tieħu din il-medicina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għal din il-medicina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Huwa meħtieġ li toqgħod attent hafna jekk ikollok l-effetti sekondarji li ġejjin waqt it-trattament b'Ofev:

Dijarea (*komuni hafna, tista' taffettwa aktar minn pazjent 1 minn kull 10*):

Id-dijarea tista' twassal għal deidratazzjoni: telf ta' fluwidu u mluha importanti (elettroliti, bhal sodium jew potassium) mill-ġisem tiegħek. Mal-ewwel sinjali ta' dijarea, ixrob hafna fluwidi u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament. Ibda trattament adattat kontra d-dijarea, eż. b'loperamide, kemm jista' jkun malajr.

L-effetti sekondarji l-oħra li ġejjin ġew osservati waqt it-trattament b'din il-medicina.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek.

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis)

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok imdardar (nawsja)
- Uġiġh fil-parti t'isfel tal-ġisem (fiż-żaqq)
- Riżultati tat-testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Rimettar
- Telf ta' aptit

- Tnaqqis fil-piż
- Fsada
- Raxx
- Uġigh ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Ghadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Pressjoni għolja
- Suffeġra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn minhabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Hakk
- Attak ta' qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinurja)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmi jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmi (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi bħal uġigh ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dgħufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja (sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri)

Mard kroniku ieħor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Telf ta' aptit
- Uġigh fil-parti t'isfel tal-ġisem (fiż-żaqq)
- Riżultati tat-testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Tnaqqis fil-piż
- Pressjoni għolja
- Fsada
- Problemi serji fil-fwied
- Raxx
- Uġigh ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Ghadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Suffeġra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn minhabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Hakk
- Attakk ta' qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinurja)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmi jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmi (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)

- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi bħal uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dghjufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja (sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri)

Marda tal-interstizzju tal-pulmun marbuta ma' sklerożi sistemika (SSc-ILD, *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*)

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Uġiġħ fil-parti t'isfel tal-ġisem (fiż-żaqq)
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-fwied

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Fsada
- Pressjoni għolja
- Telf t'aptit
- Tnaqqis fil-piż
- Uġiġħ ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Għadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Raxx
- Ħakk

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)

- Attakk ta' qalb
- Pankreatite
- Suffejra, li hija kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn minħabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Tkabbir u dghjufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmi jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmi (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinurja)
- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi bħal uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dghjufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja (sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri)

Mard tal-interstizzju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi fit-tfal u l-adolesxenti

L-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolesxenti kienu simili għall-effetti sekondarji f'pazjenti adulti. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi effett sekondarju.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Ofev

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx Ofev f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdiċa'.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-folja li jkun fiha l-kapsuli tkun miftuħa jew jekk kapsula tkun miksura.

Jekk tiġi f'kuntatt mal-kontenut tal-kapsula, aħsel idejk immedjatement b'hafna ilma (ara sezzjoni 3, 'Kif għandek tiegħu Ofev').

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ofev

- Is-sustanza attiva hi nintedanib. Kull kapsula fiha 100 mg ta' nintedanib (bħala esilate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Kontenut tal-kapsula: Triglycerides, ta' katina medja, hard fat, soya lecithin (E322) (ara sezzjoni 2, taħt 'Tiegħu Ofev')
Qoxra tal-kapsula: Gelatin, glycerol (85 %), titanium dioxide (E171), iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172)

Kif jidher Ofev u l-kontenut tal-pakkett

Ofev 100 mg kapsuli huma kapsuli tal-ġelatina ratba ta' kulur il-ħawħ, opaki, tawwalin, (ta' madwar 16 × 6 mm), immarkati fuq naħa waħda bis-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim u n-numru "100".

Hemm żewġ daqsijiet ta' pakketti disponibbli ta' Ofev 100 mg kapsuli:

- 30 × 1 kapsula ratba f'folji tal-aluminju/aluminju perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda
- 60 × 1 kapsula ratba f'folji tal-aluminju/aluminju perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Бюрингер 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 89 00

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

Vhutor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Ofev 150 mg kapsuli rotob nintedanib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Ofev u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ofev
3. Kif għandek tiehu Ofev
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Ofev
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Ofev u għalxiex jintuża

Ofev fih is-sustanza attiva nintedanib, medicina li tagħmel parti mill-klassi tal-hekk imsejja inibituri ta' tyrosine kinase, u jintuża għat-trattament tal-mard li ġej:

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis) fl-adulti

IPF hija kundizzjoni fejn it-tessut fil-pulmun tiegħek jehxien, jibbies u jiżviluppa ċikatriċi maż-żmien. Bħala riżultat, iċ-ċikatriċi jnaqqsu l-kapaċità li tittrasferixxi ossiġenu mill-pulmun għad-demm u jsir diffiċli li tiehu n-nifs fil-fond. Ofev jgħin biex inaqqas aktar ċikatriċi u twebbis tal-pulmun.

Mard kroniku iehor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv fl-adulti

Minbarra IPF, hemm kondizzjonijiet oħra li fihom it-tessut fil-pulmoni tiegħek jehxien, jibbies, u jifforma ċikatriċtebba' maż-żmien (fibrozi tal-pulmun) u jkompli jmur għall-aġar (fenotip progressiv). Eżempji ta' dawn il-kondizzjonijiet huma pulmonite kkawżata minn sensittività eċċessiva, ILDs awtoimmuni (eż. ILD assoċjata ma' artrite reumatojde), pulmonite tal-interstizju idjopatika mhux speċifikata, pulmonite tal-interstizju idjopatika li ma tistax tiġi kklassifikata u ILDs oħra. Ofev jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċtibajja u ebusija tal-pulmoni.

Mard klinikament sinifikanti u progressiv tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, interstitial lung diseases) li jikkawża fibrozi fit-tfal u fl-adolessenti b'età minn 6 snin sa 17-il sena

Fibrozi tal-pulmun tista' ssehh f'pazjenti b'Mard tal-Interstizju tal-Pulmun tat-Tfulija (chILD, *Childhood Interstitial Lung Disease*). Meta dan ikun il-każ, it-tessut fil-pulmoni tat-tfal u l-adolessenti jehxien, jibbies u jifforma ċikatriċi maż-żmien. Ofev jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmoni.

Marda tal-interstizju tal-pulmun marbuta ma' sklerozi sistemika (SSc-ILD, systemic sclerosis associated interstitial lung disease) fl-adulti, adolessenti u tfal b'età minn 6 snin 'il fuq

Sklerozi sistemika (SSc, *systemic sclerosis*), magħrufa wkoll bħala skleroderma (u sklerozi sistemika tal-minorenni fit-tfal u l-adolessenti), hija marda awtoimmuni kronika rari li taffettwa t-tessut konnettiv f'ħafna partijiet tal-ġisem. SSc tikkawża fibrozi (ċikatriċi u ebusija) tal-ġilda u organi interni oħra bħall-pulmoni. Meta l-pulmoni jkunu affettwati minn fibrozi, din tissejjaħ marda tal-interstizju tal-pulmun (ILD, *interstitial lung disease*), u għalhekk il-kondizzjoni tissejjaħ SSc-ILD. Fibrozi

fil-pulmuni tnaqqas il-hila li jiġi ttrasferit l-ossiġenu fin-nixxieġha tad-demmi fil-ġisem, u l-kapaċità li wieheh jiehu n-nifs titnaqqas. Ofev jgħin biex inaqqas l-iżvilupp ta' aktar ċikatriċi u ebusija tal-pulmuni.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Ofev

Tiħux Ofev

- jekk inti tqila,
- jekk inti allergiku għal nintedanib, karawett jew sojja, jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawżjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek qabel tiehu Ofev,

- jekk għandek jew kellek problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi fil-kliwi, jew jekk kienet osservata żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek,
- jekk għandek jew kellek problemi ta' ħruġ ta' demm,
- jekk tiehu medicini li jraqu d-demmi (bħal warfarin, phenprocoumon jew heparin) biex tipprevjeni emboli tad-demmi,
- jekk tiehu pifenidone peress li dan jista' jżid ir-riskju li jkollok dijarea, dardir, rimettar u problemi tal-fwied,
- jekk għandek jew kellek problemi bil-qalb (pereżempju attakk tal-qalb),
- jekk kellek operazzjoni riċenti. Nintedanib jista' jaffettwa l-mod li bih il-feriti tiegħek ifiequ. Għalhekk, it-trattament tiegħek b'Ofev normalment jitwaqqaf għal xi żmien jekk tkun se tagħmel operazzjoni. It-tabib tiegħek se jiddeċiedi meta għandek terġa' tibda it-trattament tiegħek b'din il-medicina.
- jekk għandek pressjoni tad-demmi għolja,
- jekk għandek pressjoni tad-demmi għolja b'mod mhux normali fil-kanali tad-demmi tal-pulmuni (pressjoni pulmonari għolja),
- jekk għandek jew kellek aneurizmu (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmi) jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmi.

Ibbażat fuq din l-informazzjoni, it-tabib tiegħek jista' jagħmillek xi testijiet tad-demmi, pereżempju biex jiċċekkja l-funzjoni tal-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riżultati ta' dawn it-testijiet u se jiddeċiedi jekk inti tistax tirċievi Ofev.

Għarraf lit-tabib tiegħek immedjatament waqt li tkun qed tiehu din il-medicina,

- jekk ikollok id-dijarea. It-trattament tad-dijarea minn kmieni huwa importanti (ara sezzjoni 4, 'Effetti sekondarji possibbli');
- jekk tirremetti jew thossok ma tiflaħx (nawsja);
- jekk għandek sintomi mhux spjegati bħal sfurija tal-ġilda tiegħek jew tal-parti l-bajda ta' għajnejk (suffejra), awrina skura jew kannella (kulur it-te), uġiħ fin-naħa ta' fuq tal-lemin fiż-żona tal-istonku tiegħek (addome), fsada jew titbengel b'mod aktar faċli minn normal, jew thossok għajjen. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' problemi serji tal-fwied
- jekk ikollok uġiħ sever fl-istonku, deni, tertir, mard, rimettar jew riġidità jew nefha fiż-żaqq, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' toqba fil-ħajt tal-imsaren tiegħek ('perforazzjoni gastrointestinali'). Għid lit-tabib tiegħek ukoll jekk kellek ulċeri peptiċi jew mard divertikulari fil-passat, jew qed tiġi ttrattat fl-istess waqt b'medicini anti-infjammatorji (NSAIDs) (li jintużaw biex jittrattaw l-uġiħ u n-nefha) jew sterojdi (li jintużaw għall-infjammazzjoni u l-allergiji), peress li dan jista' jżid dan ir-riskju;
- jekk għandek taħlita ta' uġiħ sever jew brim fl-istonku tiegħek, demmi aħmar fl-ippurgar tiegħek jew dijarea għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-musrana kkawżata minn provvista ta' demmi inadegwata;
- jekk thoss uġiħ, nefha, ħmura, shana fi driegħ/riġel, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' embolu tad-demmi f'wahda mill-vini tiegħek (tip ta' kanal tad-demmi);
- jekk ikollok għafis jew uġiħ fis-sider, normalment fuq in-naħa tax-xellug tal-ġisem, uġiħ

- fl-ghonq, fix-xedaq, fl-ispalla jew driegħ, taħbit mgħaġġel tal-qalb, qtugħ ta' nifs, nawsja, rimettar, għaliex dawn jistgħu jkunu sintomi ta' attakk tal-qalb;
- jekk ikollok kwalunkwe ħruġ ta' demm maġġuri;
- jekk ikollok tbengil, fsada, deni, għeja u konfużjoni. Dawn jistgħu jkunu sinjal ta' ħsara fil-kanali tad-demm magħrufa bħala mikroanġjopatija trombotika (TMA, *thrombotic microangiopathy*);
- jekk ikollok sintomi bħal uġiġħ ta' ras, tibdil fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dġħjufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni tal-moħħ imsejha sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*).

Tfal u adolexxenti

Ofev m'għandux jittiehed minn tfal ta' inqas minn 6 snin.

It-tabib tiegħek jista' jeżamina s-snien b'mod regolari mill-inqas kull 6 xhur sakemm l-iżvilupp tas-snien ikun komplut, u jimmonitorja t-tkabbir tiegħek kull sena (permezz ta' immaġini tal-għadam) waqt li tkun qed tiehu din il-medicina.

Medicini oħra u Ofev

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi medicini oħra, inklużi medicini li ġejjin mill-ħxejjex u medicini li jinkisbu mingħajr riċetta.

Ofev jista' jinteraġixxi ma' ċerti medicini oħrajn. Il-medicini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jżidu l-livelli ta' nintedanib fid-demm tiegħek, u b'hekk jistgħu jżidu r-riskju ta' effetti sekondarji (ara sezzjoni 4, 'Effetti sekondarji possibbli'):

- medicina li tintuża biex tittratta infezzjonijiet fungali (ketoconazole)
- medicina li tintuża biex tittratta infezzjonijiet batterjali (erythromycin)
- medicina li taffettwa s-sistema immuni tiegħek (cyclosporine)

Il-medicini li ġejjin huma eżempji li jistgħu jnaqqsu l-livelli ta' nintedanib fid-demm tiegħek u għalhekk jistgħu jnaqqsu l-effikaċja ta' Ofev:

- antibijotiku li jintuża biex jittratta t-tuberkulożi (rifampicin)
- medicini biex jittrattaw l-aċċessjonijiet (carbamazepine, phenytoin)
- medicina li ġejja mill-ħxejjex għat-trattament tad-depressjoni (St. John's Wort)

Tqala u treddiġħ

Jekk inti tqila jew qed tredra, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-medicina.

Tqala

Tihux din il-medicina waqt it-tqala, għax tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek u tikkawża difetti tat-twelid.

Għandek tagħmel test tat-tqala biex jiġi żgurat li m'intix tqila qabel ma tibda t-trattament b'Ofev. Jekk jogħġbok kellem lit-tabib tiegħek.

Kontraċezzjoni

- Nisa li jistgħu joħroġu tqal iridu jużaw metodu effettiv ħafna ta' kontraċezzjoni biex jevitaw it-tqala meta jibdew jieħdu Ofev, waqt li jkunu qed jieħdu Ofev u għal mill-inqas 3 xhur wara li jitwaqqaf it-trattament.
- Għandek tiddiskuti l-metodi l-aktar adattati ta' kontraċezzjoni għalik mat-tabib tiegħek.
- Rimettar u/jew dijarea jew kondizzjonijiet gastrointestinali oħra jistgħu jaffettwaw l-assorbiment ta' kontraċettivi ormonali orali, bħall-pilloli għall-kontroll tat-twelid, u jistgħu jnaqqsu l-effikaċja tagħhom. Għalhekk, jekk tkun qed tesperjenza dawn, kellem lit-tabib tiegħek biex tiddiskuti metodu ta' kontraċezzjoni alternattiv aktar xieraq.
- Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament jekk toħroġ tqila jew taħseb li tista' tkun tqila waqt it-trattament b'Ofev.

Treddigh

Treddax waqt it-trattament b'Ofev għax jista' jkun hemm riskju ta' hsara lit-tarbija li qed tiġi mredda'.

Sewqan u thaddim ta' magni

Ofev jista' jkollu effetti żgħir fuq il-ħila biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew thaddem magni jekk thossok ma tiflaħx.

Ofev fih soya lecithin

Jekk inti allergiku għas-sojja jew il-karawett, tihux din il-medicina (ara sezzjoni 2, taht 'Tihux Ofev').

3. Kif għandek tiehu Ofev

Dejjem għandek tiehu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib jew l-ispiżjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Hu l-kapsuli darbtejn kuljum bejn wieħed u ieħor f'intervall ta' madwar 12-il siegħa bogħod minn xulxin fl-istess ħin kuljum, pereżempju kapsula waħda filgħodu u kapsula waħda filgħaxija. Dan jiżgura li ammont kostanti ta' nintedanib jinżamm fiċ-ċirkolazzjoni tad-demem tiegħek. Ibla' l-kapsuli shaħ mal-ilma u tomgħodx il-kapsuli. Huwa rakkomandat li tiehu l-kapsuli mal-ikel, i.e. waqt jew immedjatement qabel jew wara ikla. Tiftaħx u tfarrakx il-kapsula (ara sezzjoni 5, taht 'Kif taħžen Ofev'). Biex tibla' b'mod aktar faċli, tista' tiehu l-kapsuli flimkien ma' ammont żgħir (kuċċarina waħda) ta' ikel artab kiesaħ jew f'temperatura tal-kamra, bħal zalza tat-tuffieħ jew pudina taċ-ċikkulata. Ibla' l-kapsula immedjatement u tomgħodhiex, biex tiżgura li tibqa' intatta.

Adulti

Id-doża rakkomandata hija kapsula waħda ta' 150 mg darbtejn kuljum (total ta' 300 mg kuljum). Tihux aktar mid-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Ofev 150 mg kuljum.

Jekk ma tittollerax id-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Ofev 150 mg kuljum (ara effetti sekondarji possibbli fis-sezzjoni 4) it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' kuljum ta' Ofev. M'għandekx tnaqqas id-doża jew twaqqaf it-trattament waħdek mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel.

It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża rakkomandata tiegħek għal 100 mg darbtejn kuljum (total ta' 200 mg kuljum). F'dan il-każ, it-tabib tiegħek se jagħtik riċetta għall-kapsuli Ofev 100 mg għat-trattament tiegħek. Tihux aktar mid-doża rakkomandata ta' żewġ kapsuli ta' Ofev 100 mg kuljum jekk id-doża tiegħek ta' kuljum tkun tnaqqset għal 200 mg kuljum.

Użu fit-tfal u fl-adolessenti

Id-doża rakkomandata tiddependi mill-piż tal-pazjent.

Għid lit-tabib tiegħek jekk f'xi żmien matul it-trattament il-piż tal-pazjent ikun ta' inqas minn 13.5 kg.

Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi fil-fwied.

It-tabib tiegħek se jiddetermina d-doża t-tajba. It-tabib tiegħek jista' jagħgusta d-doża hekk kif it-trattament javvanza.

Jekk ma tittollerax id-doża rakkomandata tal-kapsuli Ofev kuljum (ara effetti sekondarji possibbli fis-sezzjoni 4) it-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża ta' kuljum ta' Ofev.

Tnaqqasx id-doża u twaqqafx it-trattament waħdek mingħajr ma tkellem lit-tabib tiegħek l-ewwel:

Dożaġġ ibbażat fuq il-piż għall-kapsuli Ofev fi tfal u adolexxenti:

Firxa tal-piż f'kilogrammi (kg)	Doża ta' Ofev f'milligrammi (mg)
13.5 - 22.9 kg	50 mg (żewġ kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum
23.0 - 33.4 kg	75 mg (tliet kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum
33.5 - 57.4 kg	100 mg (kapsula waħda ta' 100 mg jew erba' kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum
57.5 kg u aktar	150 mg (kapsula waħda ta' 150 mg jew sitt kapsuli ta' 25 mg) darbtejn kuljum

Jekk tieħu Ofev aktar milli suppost

Ikkuntattja lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tieħu Ofev

Tiħux żewġ kapsuli flimkien jekk tkun insejt tieħu d-doża tiegħek ta' qabel. Għandek tieħu d-doża li jkun imiss ta' Ofev kif ippjanat fil-hin skedat li jkun imiss rakkomandat mit-tabib jew mill-ispizjar tiegħek.

Jekk tieqaf tieħu Ofev

Tieqafx tieħu Ofev mingħajr ma tikkonsulta lit-tabib tiegħek l-ewwel. Hu importanti li tieħu din il-medicina kuljum, sakemm it-tabib tiegħek jagħtik riċetta għal din il-medicina.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Huwa meħtieġ li toqgħod attent hafna jekk ikollok l-effetti sekondarji li ġejjin waqt it-trattament b'Ofev:

Dijarea (*komuni hafna, tista' taffettwa aktar minn pazjent 1 minn kull 10*):

Id-dijarea tista' twassal għal deidratazzjoni: telf ta' fluwidu u mluha importanti (elettroliti, bħal sodium jew potassium) mill-ġisem tiegħek. Mal-ewwel sinjali ta' dijarea, ixrob hafna fluwidi u kkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatament. Ibda trattament adattat kontra d-dijarea, eż. b'loperamide, kemm jista' jkun malajr.

L-effetti sekondarji l-oħra li ġejjin ġew osservati waqt it-trattament b'din il-medicina.

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib tiegħek.

Fibrozi pulmonari idjopatika (IPF, idiopathic pulmonary fibrosis)

Effetti sekondarji komuni hafna (jistghu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok imdardar (nawsja)
- Uġiġh fil-parti t'isfel tal-ġisem (fiż-żaqq)
- Riżultati tat-testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali

Effetti sekondarji komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Rimettar
- Telf ta' aptit

- Tnaqqis fil-piż
- Fsada
- Raxx
- Uġigh ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Ghadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Pressjoni għolja
- Suffeġra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn minhabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Hakk
- Attak ta' qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinurja)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demm jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demm (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi bħal uġigh ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dgħufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja (sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri)

Mard kroniku ieħor tal-interstizju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi b'fenotip progressiv

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Telf ta' aptit
- Uġigh fil-parti t'isfel tal-ġisem (fiż-żaqq)
- Riżultati tat-testijiet tal-fwied b'riżultat mhux normali

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Tnaqqis fil-piż
- Pressjoni għolja
- Fsada
- Problemi serji fil-fwied
- Raxx
- Uġigh ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Pankreatite
- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Ghadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Suffeġra, li hu kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn minhabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Hakk
- Attakk ta' qalb
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinurja)

Mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli)

- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' kanal tad-demm jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demm (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)

- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi bħal uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dghjufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja (sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri)

Marda tal-interstizzju tal-pulmun marbuta ma' sklerożi sistemika (SSc-ILD, *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*)

Effetti sekondarji komuni ħafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10)

- Thossok imdardar (nawsja)
- Rimettar
- Uġiġħ fil-parti t'isfel tal-ġisem (fiż-żaqq)
- Riżultati mhux normali tat-testijiet tal-fwied

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10)

- Fsada
- Pressjoni għolja
- Telf t'aptit
- Tnaqqis fil-piż
- Uġiġħ ta' ras

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- Infjammazzjoni tal-musrana l-kbira
- Problemi serji fil-fwied
- Insuffiċjenza tal-kliewi
- Għadd ta' plejtlits baxx (tromboċitopenija)
- Raxx
- Ħakk

Mhux magħruf (ma tistax tittieħed stima mid-data disponibbli)

- Attakk ta' qalb
- Pankreatite
- Suffejra, li hija kulur isfar tal-ġilda u tal-abjad tal-ġhajnejn minħabba livelli għoljin ta' bilirubina
- Tkabbir u dghjufija ta' ħajt ta' kanal tad-demmi jew tiċrita f'ħajt ta' kanal tad-demmi (anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji)
- Telf ta' xagħar (alopecja)
- Żieda fl-ammont ta' proteina fl-awrina tiegħek (proteinurja)
- Kundizzjoni tal-moħħ b'sintomi bħal uġiġħ ta' ras, bidliet fil-vista, konfużjoni, aċċessjoni jew disturbi newroloġiċi oħra bħal dghjufija fi driegħ jew riġel, bi jew mingħajr pressjoni għolja (sindrome ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri)

Mard tal-interstizzju tal-pulmun (ILDs, *interstitial lung diseases*) li jikkawża fibrozi fit-tfal u l-adolesxenti

L-effetti sekondarji fit-tfal u fl-adolesxenti kienu simili għall-effetti sekondarji f'pazjenti adulti. Kellem lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi effett sekondarju.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispiżjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Ofev

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx Ofev f'temperatura 'l fuq minn 25 °C.
Aħžen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdiċa'.

Tużax din il-mediċina jekk tinnota li l-folja li jkun fiha l-kapsuli tkun miftuħa jew jekk kapsula tkun miksura.

Jekk tiġi f'kuntatt mal-kontenut tal-kapsula, aħsel idejk immedjatement b'hafna ilma (ara sezzjoni 3, 'Kif għandek tiegħu Ofev').

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Ofev

- Is-sustanza attiva hi nintedanib. Kull kapsula fiha 150 mg ta' nintedanib (bħala esilate).
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma:
Kontenut tal-kapsula: Triglycerides, ta' katina medja, hard fat, soya lecithin (E322) (ara sezzjoni 2, taħt 'Tiegħu Ofev')
Qoxra tal-kapsula: Gelatin, glycerol (85 %), titanium dioxide (E171), iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172)

Kif jidher Ofev u l-kontenut tal-pakkett

Ofev 150 mg kapsuli huma kapsuli tal-ġelatina ratba ta' kulur kannella, opaki, tawwalin, (ta' madwar 18 x 7 mm), immarkati fuq naħa waħda bis-simbolu tal-kumpanija Boehringer Ingelheim u n-numru "150".

Hemm żewġ daqsijiet ta' pakketti disponibbli ta' Ofev 150 mg kapsuli:

- 30 x 1 kapsula ratba f'folji tal-aluminju/aluminju perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda
- 60 x 1 kapsula ratba f'folji tal-aluminju/aluminju perforati biex tkun tista' tinqata' doża waħda

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

Manifattur

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Il-Ġermanja

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

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

Бюрингер 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 89 00

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

Vhutor ehf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini <https://www.ema.europa.eu>.