

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 25 mg mäkké kapsuly
Ofev 100 mg mäkké kapsuly
Ofev 150 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ofev 25 mg mäkké kapsuly

Jedna mäkká kapsula obsahuje 25 mg nintedanibu (ako esilátu)

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 25 mg mäkká kapsula obsahuje 0,3 mg sójového lecitínu.

Ofev 100 mg mäkké kapsuly

Jedna mäkká kapsula obsahuje 100 mg nintedanibu (ako esilátu)

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 100 mg mäkká kapsula obsahuje 1,2 mg sójového lecitínu.

Ofev 150 mg mäkké kapsuly

Jedna mäkká kapsula obsahuje 150 mg nintedanibu (ako esilátu)

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 150 mg mäkká kapsula obsahuje 1,8 mg sójového lecitínu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula (kapsula).

Ofev 25 mg mäkké kapsuly

Ofev 25 mg mäkké kapsuly sú nepriehľadné, oválne, mäkké želatínové kapsuly oranžovej farby (veľkosti pribl. 8 × 5 mm), ktoré majú na jednej strane čiernou farbou vytlačené číslo „25“.

Ofev 100 mg mäkké kapsuly

Ofev 100 mg mäkké kapsuly sú nepriehľadné, pozdĺžne, mäkké želatínové kapsuly broskyňovej farby (veľkosti pribl. 16 × 6 mm), ktoré sú na jednej strane označené symbolom spoločnosti Boehringer Ingelheim a číslom „100“.

Ofev 150 mg mäkké kapsuly

Ofev 150 mg mäkké kapsuly sú nepriehľadné, pozdĺžne, mäkké želatínové kapsuly hnedej farby (veľkosti pribl. 18 × 7 mm), ktoré sú na jednej strane označené symbolom spoločnosti Boehringer Ingelheim a číslom „150“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

Ofev je tiež indikovaný dospelým na liečbu iných chronických fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorôb (*Interstitial Lung Diseases*, ILD) s progresívnym fenotypom (pozri časť 5.1).

Ofev je indikovaný deťom a dospievajúcim vo veku 6 až 17 rokov na liečbu klinicky významných, progresívnych fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorôb (ILD) (pozri časť 4.2 a 5.1).

Ofev je indikovaný dospelým, dospievajúcim a deťom vo veku 6 rokov a starším na liečbu systémovej sklerózy s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (*Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease, SSc-ILD*).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dospelí: Liečbu majú začať lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou ochorení, pre ktoré je Ofev schválený.

Pediatrickí pacienti: Liečba sa má začať len po zahrnutí multidisciplinárneho tímu (lekári, rádiológovia, patológovia) so skúsenosťami s diagnostikou a liečbou fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorôb (ILD).

Dávkovanie

Dospelí

- Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)
- Iné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) s progresívnym fenotypom
- Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD)

Odporúčaná dávka je 150 mg nintedanibu dvakrát denne, podávaná s odstupom približne 12 hodín. Dávka 100 mg dvakrát denne sa odporúča u pacientov, ktorí netolerujú dávku 150 mg dvakrát denne.

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

Úpravy dávky

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

Ak napriek vhodnej podpornej liečbe (vrátane antiemetickej liečby) naďalej pretrváva hnačka, nevoľnosť a/alebo vracanie, môže sa vyžadovať zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Liečba sa môže obnoviť zníženou dávkou (100 mg dvakrát denne u dospelých pacientov) alebo plnou dávkou (150 mg dvakrát denne u dospelých pacientov). V prípade, že napriek symptomatickej liečbe závažná hnačka, nevoľnosť a/alebo vracanie pretrváva, má sa liečba liekom Ofev ukončiť (pozri časť 4.4).

V prípade prerušenia spôsobených zvýšením hladín aspartátaminotransferázy (AST) alebo alanínaminotransferázy (ALT) na $> 3 \times$ hornej hranice normálu (*Upper Limit of Normal, ULN*) sa má po návrate hladiny transamináz na východiskové hodnoty liečba liekom Ofev znova začať v zníženej dávke (100 mg dvakrát denne u dospelých pacientov), ktorá sa potom môže zvýšiť na plnú dávku (150 mg dvakrát denne u dospelých pacientov) (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pre špecifické odporúčania týkajúce sa zníženia dávky pre manažment nežiaducich reakcií u pediatrickej populácie pozri tabuľku 1.

Deti a dospievajúci vo veku od 6 do 17 rokov

- Liečba klinicky významných, progresívnych fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorôb (ILD)
- Liečba systémovej sklerózy s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD)

Rast sa musí pravidelne sledovať a u pacientov s otvorenými epifýzami sa odporúča hodnotenie zmien

epifýzových rastových platničiek prostredníctvom každoročného zobrazovania kostí. U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy poruchy rastu alebo zmeny epifýzových rastových platničiek, treba zvážiť prerušenie liečby (pozri časti 4.4 a 4.8)

Musí sa pravidelne vykonávať orálne zubné vyšetrenie, a to najmenej každých 6 mesiacov, až kým sa vývoj zubov neukončí (pozri časti 4.4 a 4.8).

Odporúčaná dávka lieku Ofev pre pediatrických pacientov vo veku 6 až 17 rokov sa zakladá na telesnej hmotnosti pacienta a podáva sa dvakrát denne, s odstupom približne 12 hodín (pozri tabuľku 1). Dávka sa má v priebehu liečby upraviť podľa telesnej hmotnosti.

Tabuľka 1: Odporúčanie pre dávku a zníženú dávku lieku Ofev v miligramoch (mg) podľa telesnej hmotnosti v kilogramoch (kg) pre pediatrických pacientov vo veku 6 rokov až 17 rokov

Rozsah telesnej hmotnosti	Dávka lieku Ofev	Znížená dávka lieku Ofev*
13,5** – 22,9 kg	50 mg (dve 25 mg kapsuly) dvakrát denne	25 mg (jedna 25 mg kapsula) dvakrát denne
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tri 25 mg kapsuly) dvakrát denne	50 mg (dve 25 mg kapsuly) dvakrát denne
33,5 – 57,4 kg	100 mg (jedna 100 mg kapsula alebo štyri 25 mg kapsuly) dvakrát denne	75 mg (tri 25 mg kapsuly) dvakrát denne
57,5 kg a viac	150 mg (jedna 150 mg kapsula alebo šesť 25 mg kapsuly) dvakrát denne	100 mg (jedna 100 mg kapsula alebo štyri 25 mg kapsuly) dvakrát denne
* Znížená dávka sa odporúča u detí a dospelých s miernou poruchou funkcie pečene (Child Pugh A) a na manažment nežiaducich reakcií u pediatrickej populácie. Pre viac informácií o manažmente nežiaducich liekových reakcií pozri vyššie.		
*** Telesná hmotnosť nižšia ako 13,5 kg: V prípade, že u pacienta dôjde k zníženiu telesnej hmotnosti pod 13,5 kg, sa má liečba prerušiť.		

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších pacientov neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti lieku.

U starších pacientov nie je *a-priori* potrebná žiadna úprava dávky. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov je pravdepodobnejšie, že budú kvôli manažmentu nežiaducich účinkov potrebovať zníženie dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U dospelých a pediatrických pacientov s miernou až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatkovej dávky. U dospelých a pediatrických pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa bezpečnosť, účinnosť ani farmakokinetické vlastnosti nintedanibu neskúmali.

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) je odporúčaná dávka lieku Ofev 100 mg dvakrát denne s odstupom približne 12 hodín. U pediatrických pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) sa odporúča znížená začiatková dávka (pozri tabuľku 1). U dospelých a pediatrických pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) je potrebné na manažment nežiaducich účinkov zvážiť prerušenie alebo ukončenie liečby.

U dospelých a pediatrických pacientov s poruchou funkcie pečene klasifikovanou ako Child-Pugh B a C sa bezpečnosť a účinnosť nintedanibu neskúmala. Liečba dospelých a pediatrických pacientov so stredne závažnou (Child-Pugh B) a závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) liekom Ofev sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť nintedanibu sa neskúmala u pediatrických pacientov vo veku menej ako 6 rokov. Preto sa liečba nintedanibom u detí vo veku menej ako 6 rokov neodporúča.

Nintedanib sa neskúmal u pacientov s telesnou hmotnosťou nižšou ako 13,5 kg a preto sa neodporúča u tejto populácie (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Ofev je určený na perorálne použitie. Kapsuly sa majú užívať s jedlom, prehĺtať zapíjané vodou vcelku a nemajú sa žuť. Kapsula sa nemá otvárať ani drviť (pozri časť 6.6). Kapsuly Ofev sa môžu užívať s malým množstvom (jedna čajová lyžička) mäkkého jedla, studeného alebo izbovej teploty, ako je jablkové pyrė alebo čokoládový puding, a musí sa okamžite prehltnúť nepožuté, aby sa zaistilo, že kapsula zostane celá.

4.3 Kontraindikácie

- Gravidita (pozri časť 4.6).
- Precitlivenosť na nintedanib, arašidy alebo sóju, alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Hnačka

V klinických skúšaniach bola najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou gastrointestinálneho traktu hnačka (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov bola táto nežiaduca reakcia miernej až stredne silnej intenzity a vyskytla sa v priebehu prvých 3 mesiacov liečby.

Po uvedení na trh boli hlásené závažné prípady hnačky vedúce k dehydratácii a poruchám elektrolytovej rovnováhy. Pacientov treba začať liečiť pri prvých prejavoch poskytnutím dostatočnej hydratácie a podaním antidiarík, napr. loperamidu, a môže sa vyžadovať zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Liečba liekom Ofev sa môže obnoviť v zníženej dávke alebo v plnej dávke (pozri časť 4.2). V prípade, že napriek symptomatickej liečbe silná hnačka pretrváva, má sa liečba liekom Ofev ukončiť.

Nevôľnosť a vracanie

Často hlásenými gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami boli nevoľnosť a vracanie (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov s nevoľnosťou a vracaním bola táto udalosť miernej až stredne silnej intenzity. V klinických skúšaniach viedla nevoľnosť k ukončeniu liečby liekom Ofev u až 2,1 % pacientov a vracanie viedlo k ukončeniu liečby liekom Ofev u až 1,4 % pacientov.

Ak napriek náležitej podpornej starostlivosti (vrátane antiemetickej liečby) príznaky pretrvávajú, môže sa vyžadovať zníženie dávky alebo prerušenie liečby. Liečba sa môže obnoviť v zníženej dávke alebo v plnej dávke (pozri časť 4.2 Úpravy dávky). V prípade, že závažné príznaky pretrvávajú, má sa liečba liekom Ofev ukončiť.

Funkcia pečene

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

(pozri časti 4.2 a 5.2).

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

Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (ALT, AST, krvná alkalická fosfatáza (ALP), gama-glutamyltransferáza (GGT), pozri časť 4.8) a bilirubínu bolo vo väčšine prípadov po znížení alebo prerušení dávky reverzibilné. Ak sa namerajú zvýšené hladiny transamináz (AST alebo ALT) $> 3 \times \text{ULN}$, odporúča sa dávku znížiť alebo liečbu liekom Ofev prerušiť a pacienta dôkladne sledovať. Po návrate transamináz na východiskové hodnoty sa liečba liekom Ofev môže obnoviť v plnej dávke alebo znovu začať pri zníženej dávke s následným zvýšením na plnú dávku (pozri časť 4.2 Úpravy dávky). Ak sú so zvýšením hladín pečeňových testov spojené klinické prejavy alebo príznaky poškodenia pečene, napr. žltáčka, liečba liekom Ofev sa má natrvalo ukončiť. Treba preskúmať alternatívne príčiny zvýšených hladín pečeňových enzýmov.

Dospelí pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou ($< 65 \text{ kg}$), ázijská populácia a ženy majú vyššie riziko zvýšenia hladín pečeňových enzýmov. Expozícia nintedanibu sa lineárne zvyšovala s vekom pacienta, čo môže takisto viesť k vyššiemu riziku vzniku zvýšených hladín pečeňových enzýmov (pozri časť 5.2). Odporúča sa, aby boli pacienti s týmito rizikovými faktormi dôkladne sledovaní.

Funkcia obličiek

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

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

Hemorágia

Inhibícia receptora pre vaskulárny endotelový rastový faktor (*Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*, VEGFR) sa môže spájať so zvýšeným rizikom krvácania.

Do klinických skúšaní neboli zahrnutí pacienti so známym rizikom krvácania vrátane pacientov s dedičnou predispozíciou pre krvácanie alebo pacientov, ktorým je podávaná liečba plnou dávkou antikoagulancií. Nezávažné a závažné udalosti krvácania, z ktorých niektoré boli smrteľné, boli hlásené v období po uvedení na trh (vrátane pacientov s liečbou alebo bez liečby antikoagulanciami alebo inými liekmi, ktoré by mohli spôsobiť krvácanie). Z tohto dôvodu majú byť títo pacienti liečení liekom Ofev iba ak predpokladaný prínos prevažuje potenciálne riziko.

Arteriálne tromboembolické udalosti

Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s nedávnym infarktom myokardu alebo nedávnou mozgovou príhodou v anamnéze.

V klinických skúšaníach u dospelých pacientov boli arteriálne tromboembolické udalosti hlásené zriedkavo (Ofev 2,5 % oproti placebo 0,7 % pre INPULSIS; Ofev 0,9 % oproti placebo 0,9 % pre INBUILD; Ofev 0,7 % oproti placebo 0,7 % pre SENSICIS). V skúšaníach INPULSIS sa infarkt myokardu vyskytol u vyššieho percenta pacientov v skupine s liekom Ofev (1,6 %) v porovnaní so skupinou s placebom (0,5 %), kým nežiaduce udalosti svedčiace o ischemickom ochorení srdca boli medzi skupinou s liekom Ofev a skupinou s placebom vyvážené. V skúšaní INBUILD sa infarkt myokardu pozoroval s nízkou frekvenciou: Ofev 0,9 % oproti placebo 0,9 %. V skúšaní SENSICIS sa infarkt myokardu pozoroval s nízkou frekvenciou v skupine s placebom (0,7 %) a nepozoroval sa v skupine liečenej liekom Ofev.

Pri liečbe pacientov s vyšším kardiovaskulárnym rizikom vrátane známeho ochorenia koronárnych artérií treba postupovať opatrne. U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy alebo príznaky akútnej ischemie myokardu, treba zvážiť prerušenie liečby.

Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy VEGF u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby liekom Ofev je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Venózný tromboembolizmus

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

Perforácie gastrointestinálneho traktu a ischemická kolitída

V klinických skúšaníach u dospelých pacientov bola frekvencia pacientov s perforáciou až 0,3 % v oboch liečebných skupinách. Vplyvom mechanizmu účinku nintedanibu môžu mať pacienti zvýšené riziko perforácií gastrointestinálneho traktu. Prípady perforácie gastrointestinálneho traktu a prípady ischemickej kolitídy, z ktorých niektoré boli smrteľné, boli hlásené v období po uvedení na trh. Pri liečbe pacientov s predchádzajúcim chirurgickým zákrokom v brušnej oblasti, predchádzajúcou peptickou ulceráciou v anamnéze, divertikulárnou chorobou alebo súbežne liečených kortikosteroidmi alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) treba byť obzvlášť opatrný. Užívanie lieku Ofev sa má začať až po uplynutí minimálne 4 týždňov po chirurgickom zákroku v brušnej oblasti. Terapia liekom Ofev sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyvinie perforácia gastrointestinálneho traktu alebo ischemická kolitída. Výnimočne sa môže liečba liekom Ofev znovu začať po úplnom vyriešení ischemickej kolitídy a starostlivom vyhodnotení pacientovho stavu a iných rizikových faktorov.

Proteinúria nefrotického rozsahu a trombotická mikroangiopatia

Po uvedení na trh bolo hlásených veľmi málo prípadov proteinúrie nefrotického rozsahu s poruchou funkcie obličiek alebo bez nej. Histologické nálezy boli v individuálnych prípadoch konzistentné s glomerulárnou mikroangiopatiou s renálnymi trombami alebo bez nich. Po ukončení liečby liekom Ofev sa pozorovalo zvrátenie príznakov, v niektorých prípadoch so zvyškovou proteinúriou. U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy alebo príznaky nefrotického syndrómu, sa má zvážiť ukončenie liečby.

Inhibítory dráhy VEGF sa spájali s trombotickou mikroangiopatiou (TMA) vrátane veľmi malého počtu hlásených prípadov pre nintedanib. Ak sa vyskytnú laboratórne alebo klinické nálezy súvisiace s TMA u pacientov, ktorí dostávajú nintedanib, liečba nintedanibom sa má ukončiť a má sa urobiť dôkladné vyhodnotenie TMA.

Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES)

Po uvedení lieku na trh bolo hlásených niekoľko prípadov syndrómu posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES).

PRES je neurologické ochorenie (potvrdené vyšetrením magnetickou rezonanciou), ktoré sa môže prejavovať bolesťou hlavy, hypertenziou, poruchami videnia, záchvatmi, letargiou, zmätenosťou a inými poruchami videnia a neurologickými poruchami a môže byť smrteľné. PRES bol hlásený aj s inými inhibítormi VEGF.

Pri podozrení na PRES sa musí liečba nintedanibom ukončiť. Opätovné začatie liečby nintedanibom u pacientov, u ktorých sa predtým vyskytol PRES, nie je známe a má byť ponechané na odporúčenie lekárom.

Hypertenzia

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

Pľúcna hypertenzia

Údaje o používaní lieku Ofev u pacientov s pľúcnou hypertenziou sú obmedzené.

Pacienti s významnou pľúcnou hypertenziou (srdcový index ≤ 2 l/min/m², parenterálne podávanie epoprostenolu/treprostínilu alebo významné pravostranné srdcové zlyhanie) boli vylúčení zo skúšaní

INBUILD a SENCIS.

Ofev sa nemá používať u pacientov so závažnou pľúcnou hypertenziou. U pacientov s miernou až stredne závažnou pľúcnou hypertenziou sa odporúča dôkladné sledovanie.

Komplikácie hojenia rán

V klinických skúšaní nebola pozorovaná žiadna zvýšená frekvencia poruchy hojenia rán. Vychádzajúc z mechanizmu účinku môže nintedanib viesť k poruche hojenia rán. Žiadne špecializované štúdie skúmajúce účinok nintedanibu na hojenie rán neboli vykonané. Liečba liekom Ofev sa má preto začať alebo – v prípade perioperačného prerušenia – obnoviť na základe klinického posúdenia adekvátneho hojenia rany.

Súbežné podávanie s pirfenidónom

V špecializovanej farmakokinetickej štúdií sa skúmala súbežná liečba nintedanibom a pirfenidónom u pacientov s IPF. Na základe týchto výsledkov sa nezistil žiadny dôkaz relevantných farmakokinetických liekových interakcií medzi nintedanibom s pirfenidónom pri ich kombinovanom podávaní (pozri časť 5.2). Keďže profily bezpečnosti oboch liekov sú podobné, je možné očakávať aditívne nežiaduce reakcie vrátane gastrointestinálnych a pečenných nežiaducich udalostí. Pomer prínosu a rizika súbežnej liečby pirfenidónom nebol stanovený.

Účinok na interval QT

V programe klinického skúšania sa pri nintedanibe nepozoroval žiadny dôkaz predĺženia intervalu QT (časť 5.1). Keďže je známe, že niektoré iné inhibítory tyrozínkinázy majú vplyv na interval QT, pri podávaní nintedanibu pacientom, u ktorých sa môže vyvinúť predĺženie intervalu QTc, treba byť obzvlášť opatrný.

Alergická reakcia

Je známe, že dietetické sójové produkty spôsobujú u osôb s alergiou na sóju alergické reakcie vrátane závažnej anafylaxie (pozri časť 4.3). Pacienti, u ktorých je známa alergia na arašidový proteín, majú zvýšené riziko závažných reakcií na sójové prípravky.

Paediatrická populácia

Údaje o používaní nintedanibu u pediatrických pacientov sú obmedzené na malú podskupinu fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych chorôb (pozri časť 5.1). Táto podskupina nepokrýva u pediatrických pacientov všetky etiológie spojené s progresívnou intersticiálnou pľúcnou chorobou.

Existuje vyššia neistota ohľadne rozsahu prínosu liečby u pediatrických pacientov v porovnaní s dospelými.

Bezpečnostné opatrenia uvedené vyššie pre dospelých pacientov sa musia dodržiavať aj u pediatrických pacientov.

Pre špecifické odporúčania týkajúce sa zníženia dávky u pediatrickej populácie pozri tabuľku 1.

Osobitosti u pediatrickej populácie sú uvedené nižšie:

Vývoj kostí a rast

V predklinických štúdiách sa pozorovali reverzibilné zmeny epifýzovej rastovej platničky (pozri časť 5.3). V pediatrickom klinickom skúšaní sa počas liečby nintedanibom nepozorovali významné zníženia rýchlosti rastu. Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrických pacientov však nie sú k dispozícii.

Rast sa musí pravidelne sledovať a u pacientov s otvorenými epifýzami sa odporúča hodnotenie zmien epifýzových rastových platničiek prostredníctvom každoročného zobrazovania kostí. U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy poruchy rastu alebo zmeny epifýzových rastových platničiek, treba zvážiť prerušenie liečby.

Poruchy vývoja zubov

V predklinických štúdiách sa pozorovali poruchy vývoja zubov (pozri časť 5.3). V pediatrickom klinickom skúšaní nebolo potvrdené riziko porúch vývoja zubov.

Ako preventívne opatrenie sa musí najmenej každých 6 mesiacov pravidelne vykonávať orálne zubné vyšetrenie, až kým sa vývoj zubov neukončí.

4.5 Liekové a iné interakcie

P-glykoproteín (P-gp)

Nintedanib je substrát P-gp (pozri časť 5.2). V špecializovanej štúdii liekových interakcií súbežné podávanie so silným inhibítorom P-gp ketokonazolom zvýšilo expozíciu nintedanibu 1,61-násobne podľa AUC a 1,83-násobne podľa C_{max} . V štúdii liekových interakcií so silným induktorom P-gp, rifampicínom, sa expozícia nintedanibu znížila na 50,3 % podľa AUC a na 60,3 % podľa C_{max} po súbežnom podaní s rifampicínom v porovnaní so samotným nintedanibom. Silné inhibítory P-gp (napr. ketokonazol, erytromycín alebo cyklosporín) môžu v prípade súbežného podania s liekom Ofev zvýšiť expozíciu nintedanibu. V takýchto prípadoch treba pacientov dôkladne sledovať z hľadiska znášanlivosti nintedanibu. Manažment nežiaducich reakcií si môže vyžadovať prerušenie, zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Ofev (pozri časť 4.2).

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

Cytochrómové (CYP) enzýmy

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

Súbežné podávanie s inými liekmi

Súbežné podávanie nintedanibu s perorálnymi hormonálnymi kontraceptívami vo významnej miere nezmenilo farmakokinetické vlastnosti perorálnych hormonálnych kontraceptív (pozri časť 5.2).

Súbežné podávanie nintedanibu s bosentanom nezmenilo farmakokinetické vlastnosti nintedanibu (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

Nintedanib môže u ľudí spôsobovať poškodenie plodu (pozri časť 5.3). Ženy vo fertilnom veku treba poučiť, aby počas liečby liekom Ofev zabránili vzniku gravidity a aby používali vysoko účinné antikoncepčné metódy na začiatku liečby, počas liečby, ako aj minimálne 3 mesiace po užití poslednej dávky lieku Ofev. Nintedanib významne neovplyvňuje plazmatickú expozíciu etinylestradiolu a levonorgestrelu (pozri časť 5.2). Účinnosť perorálnych hormonálnych kontraceptív môže byť znížená vracaním a/alebo hnačkou alebo inými stavmi, pri ktorých môže byť ovplyvnená absorpcia. Ženám užívajúcim perorálne hormonálne kontraceptíva, u ktorých sa vyskytnú tieto stavy, treba odporučiť, aby používali alternatívnu vysoko účinnú antikoncepčnú metódu.

Gravidita

O používaní lieku Ofev u gravidných žien nie sú žiadne informácie, ale predklinické štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu tohto liečiva (pozri časť 5.3). Pretože nintedanib môže aj u ľudí spôsobovať poškodenie plodu, nesmie sa používať počas gravidity (pozri časť 4.3) a musia sa vykonávať tehotenské testy pred liečbou liekom Ofev a podľa potreby aj počas liečby.

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

Ak pacientka počas užívania lieku Ofev otehotnie, liečba sa musí ukončiť a treba ju oboznámiť s potenciálnymi rizikami pre plod.

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

V klinických štúdiách a počas skúseností po uvedení lieku na trh patrili medzi najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie spájané s užívaním nintedanibu hnačka, nevoľnosť a vracanie, bolesť brucha, znížená chuť do jedla, zníženie telesnej hmotnosti a zvýšenie pečeňových enzýmov.

Pre informácie o manažmente vybraných nežiaducich reakcií pozri časť 4.4.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 2 poskytuje súhrn nežiaducich liekových reakcií podľa tried orgánových systémov slovníka MedDRA a kategóriu frekvencií použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Tabuľka 2: Súhrn nežiaducich reakcií lieku podľa kategórie frekvencií

Trieda orgánových systémov preferovaný termín	Frekvencia		
	Idiopatická pľúcna fibróza	Iné chronické fibrotizujúceILD s progresívnym fenotypom	Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Trombocytopénia	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
Zníženie telesnej hmotnosti	časté	časté	časté
Znížená chuť do jedla	časté	veľmi časté	časté
Dehydratácia	menej časté	menej časté	neznáme
Poruchy nervového systému			
Bolesť hlavy	časté	časté	časté
Syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie	neznáme	neznáme	neznáme

Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Infarkt myokardu	menej časté	menej časté	neznáme
Poruchy ciev			
Krvácanie (pozri časť 4.4)	časté	časté	časté
Hypertenzia	menej časté	časté	časté
Aneurizmy a arteriálne disekcie	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Hnačka	veľmi časté	veľmi časté	veľmi časté
Nevoľnosť	veľmi časté	veľmi časté	veľmi časté
Bolesť brucha	veľmi časté	veľmi časté	veľmi časté
Vracanie	časté	veľmi časté	veľmi časté
Pankreatitída	menej časté	menej časté	neznáme
Kolitída	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy pečene a žľazových ciest			
Poškodenie pečene spôsobené liekom	menej časté	časté	menej časté
Zvýšenie pečeňových enzýmov	veľmi časté	veľmi časté	veľmi časté
Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy (ALT)	časté	veľmi časté	časté
Zvýšenie hladiny aspartátaminotransferázy (AST)	časté	časté	časté
Zvýšenie hladiny gamaglutamyltransferázy (GGT)	časté	časté	časté
Hyperbilirubinémia	menej časté	menej časté	neznáme
Zvýšenie hladiny krvnej alkalické fosfatázy (ALP)	menej časté	časté	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Vyrážka	časté	časté	menej časté
Pruritus	menej časté	menej časté	menej časté
Alopécia	menej časté	menej časté	neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest			
Zlyhanie obličiek (pozri časť 4.4)	neznáme	neznáme	menej časté
Proteinúria	menej časté	menej časté	neznáme

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hnačka

V klinických skúšaniach (pozri časť 5.1) bola hnačka najčastejšie hlásenou gastrointestinálnou udalosťou. U väčšiny pacientov bola táto udalosť miernej až stredne silnej intenzity. Viac než dve tretiny pacientov, u ktorých sa vyskytla hnačka, hlásili jej prvý výskyt už počas prvých troch mesiacov liečby. U väčšiny pacientov boli udalosti riešené podaním antidiarogík, znížením dávky alebo prerušením liečby (pozri časť 4.4). Prehľad udalostí hnačky hlásených v klinických skúšaniach je uvedený v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Hnačka v klinických skúšaníach trvajúcich 52 týždňov

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Hnačka	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Závažná hnačka	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Hnačka vedúca k zníženiu dávky lieku Ofev	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Hnačka vedúca k ukončeniu liečby liekom Ofev	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov

V skúšaníach INPULSIS bolo zvýšenie hladín pečeňových enzýmov (pozri časť 4.4) hlásené u 13,6 % pacientov liečených liekom Ofev oproti 2,6 % pacientov, ktorí dostávali placebo. V skúšaní INBUILD bolo zvýšenie hladín pečeňových enzýmov hlásené u 22,6 % pacientov liečených liekom Ofev oproti 5,7 % pacientov, ktorí dostávali placebo. V skúšaní SENSCIS boli hlásené zvýšenia hladín pečeňových enzýmov u 13,2 % pacientov liečených liekom Ofev oproti 3,1 % pacientov, ktorí dostávali placebo. Zvýšenie hladín pečeňových enzýmov bolo reverzibilné a nesúviselo s klinickým prejavom ochorenia pečene.

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

Krvácanie

V klinických skúšaníach bola frekvencia pacientov, u ktorých sa vyskytlo krvácanie, mierne vyššia u pacientov liečených liekom Ofev alebo porovnateľná medzi liečebnými skupinami (Ofev 10,3 % oproti placebo 7,8 % pre INPULSIS; Ofev 11,1 % oproti placebo 12,7 % pre INBUILD; Ofev 11,1 % oproti placebo 8,3 % pre SENSCIS). Najčastejšou hlásenou udalosťou krvácania bola nezávažná epistaxa. Závažné udalosti krvácania sa v oboch liečebných skupinách vyskytli s nízkymi frekvenciami (Ofev 1,3 % oproti placebo 1,4 % pre INPULSIS; Ofev 0,9 % oproti placebo 1,5 % pre INBUILD; Ofev 1,4 % oproti placebo 0,7 % pre SENSCIS).

Udalosti krvácania hlásené po uvedení lieku na trh zahŕňajú, okrem iného, gastrointestinálne, respiračné a centrálné nervové orgánové systémy, pričom najčastejším je gastrointestinálny orgánový systém (pozri časť 4.4).

Proteinúria

V klinických skúšaníach bola frekvencia pacientov, u ktorých sa vyskytla proteinúria nízka a porovnateľná medzi liečebnými skupinami (Ofev 0,8 % oproti placebo 0,5 % pre INPULSIS; Ofev 1,5 % oproti placebo 1,8 % pre INBUILD; Ofev 1,0 % oproti placebo 0,0 % pre SENSCIS).

V klinických skúšaníach nebol hlásený nefrotický syndróm. Po uvedení na trh bolo hlásených veľmi málo prípadov proteinúrie nefrotického rozsahu s poruchou funkcie obličiek alebo bez nej.

Histologické nálezy boli v individuálnych prípadoch konzistentné s glomerulárnou mikroangiopatiou s renálnymi trombami alebo bez nich. Po ukončení liečby liekom Ofev sa pozorovalo zvrátenie príznakov, v niektorých prípadoch so zvyškovou proteinúriou. U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy alebo príznaky nefrotického syndrómu, sa má zvážiť ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti pre nintedanib u pediatrických pacientov.

Celkom 39 pacientov vo veku 6 až 17 rokov bolo liečených v randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebo kontrolovanom skúšaní trvajúcim 24 týždňov, po ktorom nasledovala otvorená liečba nintedanibom rôzneho trvania (pozri časť 5.1). V súlade s profilom bezpečnosti pozorovaným u dospelých pacientov s IPF, inými chronickými fibrotizujúcimiILD s progresívnym fenotypom a SSc-ILD boli najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami na nintedanib počas placebo kontrolovaného obdobia hnačka (38,5 %), vracanie (26,9 %), nevoľnosť (19,2 %), bolesť brucha (19,2 %) a bolesť hlavy (11,5 %).

Poruchy pečene a žľových ciest hlásené v súvislosti s nintedanibom počas placebo kontrolovaného

obdobia boli poškodenie pečene (3,8 %) a zvýšené hodnoty pečeňových testov (3,8 %). Kvôli obmedzeným údajom nie je jasné, či je riziko poškodenia pečene vyvolané liekom podobné u detí v porovnaní s dospelými (pozri časť 4.4).

Na základe predklinických nálezov sa ako potenciálne riziko v pediatrickom klinickom skúšaní sledoval vývoj kostí, rastu a zubov (pozri časť 4.2, 4.4 a 5.3).

Percentuálny podiel pacientov s patologickými nálezmi epifýzových rastových platničiek vzniknutými počas liečby, ktorý bol v 24. týždni podobný medzi liečebnými skupinami (7,7 % v oboch liečebných skupinách). Do 52. týždňa bol percentuálny podiel pacientov s patologickými nálezmi pre nintedanib/nintedanib: 11,5 % a pre placebo/nintedanib: 15,4 %.

Percentuálny podiel pacientov s patologickými nálezmi vzniknutými počas liečby pri zubnom vyšetrení alebo zobrazovacích vyšetreniach, ktorý bol do 24. týždňa 46,2 % v skupine s nintedanibom a 38,5 % v skupine s placebom. Do 52. týždňa bol percentuálny podiel pacientov s patologickými nálezmi pre nintedanib/nintedanib: 50,0 % a pre placebo/nintedanib: 46,2 %.

Údaje o dlhodobej bezpečnosti u pediatrických pacientov nie sú k dispozícii. Existujú nejasnosti o možnom vplyve na rast, vývoj zubov, pubertu a riziko poškodenia pečene.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antineoplastické látky, inhibítory proteínkinázy, ATC kód: L01EX09

Mechanizmus účinku

Nintedanib je nízkomolekulový inhibít tyrozínkinázy zahŕňajúci receptory doštičkového rastového faktora (*Platelet-Derived Growth Factor Receptor*, PDGFR) α a β , receptor fibroblastového rastového faktora (*Fibroblast Growth Factor Receptor*, FGFR 1-3) a VEGFR 1-3. Nintedanib navyše inhibuje kinázy Lck (tyrozínproteínkinázu špecifickú pre lymfocyty), Lyn (tyrozínproteínkinázu lyn), Src (protoonkogén tyrozínproteínkinázu src) a CSF1R (*Colony Stimulating Factor 1 Receptor* – receptor pre faktor 1 stimulujúci rast kolónií). Nintedanib sa kompetitívne viaže na väzbové miesto adenosíntrifosfátu (ATP) týchto kináz a blokuje intracelulárne signalizačné kaskády, pre ktoré sa preukázalo, že sú zapojené do patogenézy remodelovania fibrotického tkaniva pri intersticiálnej pľúcnej chorobe.

Farmakodynamické účinky

V *in vitro* štúdiách s použitím ľudských buniek sa pre nintedanib preukázalo, že inhibuje procesy,

ktoré sú považované za súčasť iniciácie fibrotickej patogenézy, uvoľňovania profibrotických mediátorov z monocytov periférnej krvi a polarizácie makrofágov na alternatívne aktivované makrofágy. Pre nintedanib sa preukázalo, že inhibuje fundamentálne procesy orgánovej fibrózy, proliferácie a migrácie fibroblastov a ich transformácie na aktívny fenotyp myofibroblastov ako aj sekrécie extracelulárnej hmoty. V štúdiách na zvieratách vo viacerých modeloch IPF, SSc/SSc-ILD, reumatoidnej artritídy s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (*Rheumatoid Arthritis associated Interstitial Lung Disease*, RA-ILD) a iných orgánových fibróz sa pre nintedanib preukázali protizápalové účinky a protifibrotické účinky v pľúcach, koži, srdci, obličkách a pečeni. Nintedanib vykazoval tiež cievnu aktivitu. Znižoval apoptózu dermálnych mikrovaskulárnych endotelových buniek a oslaboval pľúcne vaskulárne remodelovanie znižovaním proliferácie buniek hladkého svalstva ciev, hrúbky pľúcnych cievnych stien a percenta upchaných pľúcnych ciev.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

Klinická účinnosť nintedanibu sa skúmala u pacientov s IPF v dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách fázy III s rovnakým dizajnom (INPULSIS-1 (1 199.32) a INPULSIS-2 (1 199.34)). Zo štúdií boli vylúčení pacienti s predpokladanou východiskovou hodnotou FVC < 50 % alebo predpokladanou východiskovou hodnotou difúznej pľúcej kapacity pre oxid uhoľnatý (DLCO, korigovanou pre hemoglobín) < 30 %. Pacienti boli randomizovaní v pomere 3:2 na liečbu liekom Ofev 150 mg alebo na podávanie placeba dvakrát denne po dobu 52 týždňov.

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

Ročná miera poklesu hodnoty FVC

U pacientov užívajúcich nintedanib bola ročná miera poklesu hodnoty FVC (v ml) v porovnaní s pacientmi s placebom výrazne znížená. Účinok liečby bol v oboch skúšaních konzistentný. Jednotlivé aj súhrnné výsledky štúdií si pozrite v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) v skúšaních INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečený súbor

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

¹ Odhadnuté na základe regresného modelu s náhodným koeficientom.

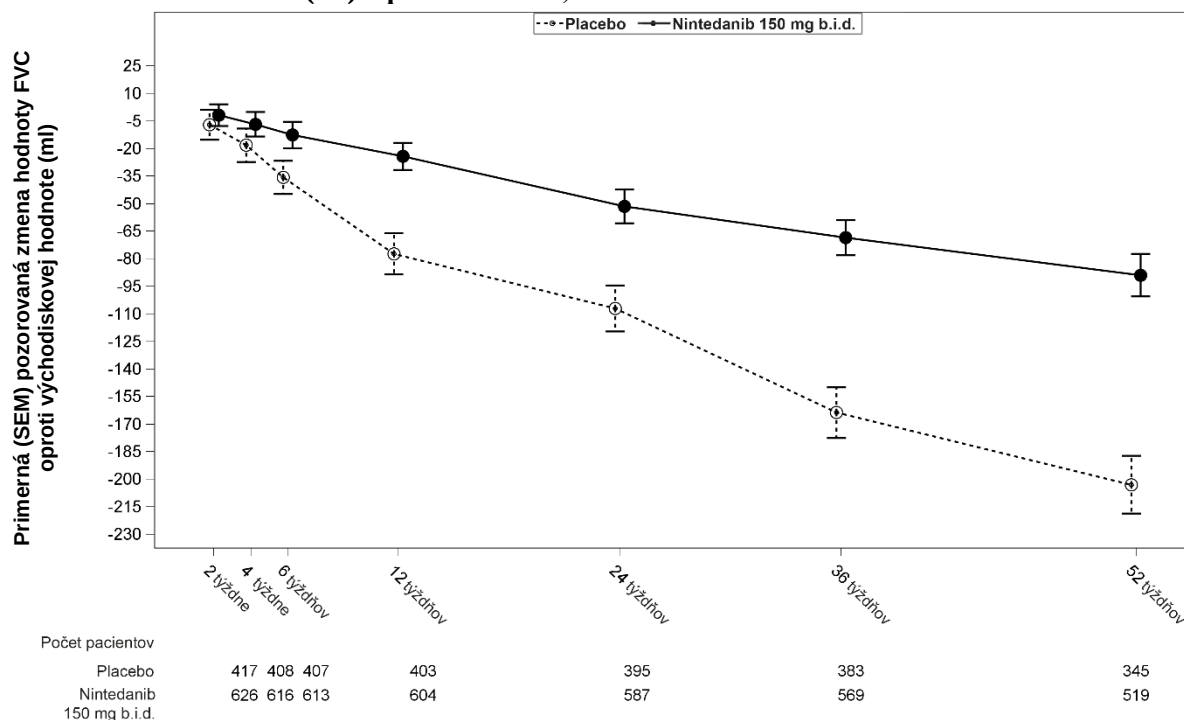
CI: interval spoľahlivosti

V analýze citlivosti, ktorá predpokladala, že u pacientov s chýbajúcimi údajmi v 52. týždni by bol

pokles hodnoty FVC po poslednej pozorovanej hodnote rovnaký ako u všetkých pacientov s placebom, bol upravený rozdiel v ročnej miere poklesu medzi nintedanibom a placebom 113,9 ml/rok (95 % CI 69,2; 158,5) v štúdií INPULSIS-1 a 83,3 ml/rok (95 % CI 37,6; 129,0) v štúdií INPULSIS-2.

Vývoj zmeny oproti východiskovej hodnote v priebehu času v oboch liečených skupinách na základe súhrnnej analýzy štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2 si pozrite na obrázku 1.

Obrázok 1: Priemerná (SEM) pozorovaná zmena hodnoty FVC oproti východiskovej hodnote (ml) v priebehu času, súhrn štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2



b.i.d. = dvakrát denne

Analýza FVC respondérov

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

Tabuľka 5: Podiel FVC respondérov v 52. týždni v skúšaní INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečený súbor

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

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

² Na základe logistickej regresie.

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

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

Tabuľka 6: Frekvencia pacientov s absolútnym poklesom predpokladanej % hodnoty FVC ≥ 10 % alebo úmrtím počas 52 týždňov a čas do progresie v skúšaní INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečený súbor

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne
Počet pacientov s rizikom	204	309	219	329	423	638
Pacienti s udalosťami, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Porovnanie s placebom ¹						
Hodnota p^2		0,0001		0,0054		< 0,0001
Pomer rizika ³		0,53		0,67		0,60
95 % CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Na základe údajov zozbieraných max. počas 372 dní (52 týždňov + 7-dňová rezerva).

² Na základe log-rank testu.

³ Na základe Coxovho regresného modelu.

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

V súhrnnej analýze skúšaní INPULSIS bolo východiskové skóre SGRQ 39,51 v skupine s nintedanibom a 39,58 v skupine s placebom. V celkovom skóre SGRQ bola odhadovaná priemerná zmena oproti východiskovej hodnote do 52. týždňa menšia v skupine s nintedanibom (3,53) ako v skupine s placebom (4,96), s rozdielom medzi liečenými skupinami -1,43 (95 % CI: -3,09, 0,23; $p = 0,0923$). Celkovo účinok nintedanibu na kvalitu života súvisiacu so zdravím podľa merania celkového skóre SGRQ nebol veľký, v porovnaní s placebom však naznačoval menšie zhoršenie.

Čas do prvej akútnej exacerbácie IPF

V súhrnnej analýze skúšaní INPULSIS sa u pacientov, ktorým bol podávaný nintedanib, pozorovalo číselne nižšie riziko prvej akútnej exacerbácie v porovnaní s placebom. Individuálne aj súhrnné výsledky štúdií si pozrite v tabuľke 7.

Tabuľka 7: Analýza frekvencie pacientov s akútnou exacerbáciou IPF počas 52 týždňov a času do prvej exacerbácie na základe udalostí hlásených skúšajúcim v skúšaní INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečený súbor

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne
Počet pacientov s rizikom	204	309	219	329	423	638
Pacienti s udalosťami, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Porovnanie s placebom ¹						
Hodnota p^2		0,6728		0,0050		0,0823
Pomer rizík ³		1,15		0,38		0,64
95 % CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Na základe údajov zozbieraných max. počas 372 dní (52 týždňov + 7-dňová rezerva).

² Na základe log-rank testu.

³ Na základe Coxovho regresného modelu.

Vo vopred špecifikovanej analýze citlivosti bola frekvencia pacientov aspoň s 1 potvrdenou exacerbáciou, ktorá sa vyskytla v priebehu 52 týždňov, nižšia v skupine s nintedanibom (1,9 % pacientov) ako v skupine s placebom (5,7 % pacientov). Analýza času do udalosti z posudzovaných udalostí exacerbácie využívajúca súhrnné údaje priniesla pomer rizík (HR) 0,32 (95 % CI 0,16, 0,65; $p = 0,0010$).

Analýza prežívania

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

Tabuľka 8: Úmrtnosť zo všetkých príčin počas 52 týždňov v skúšaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečený súbor

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 a INPULSIS-2 súhrnné údaje	
	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne
Počet pacientov s rizikom	204	309	219	329	423	638
Pacienti s udalosťami, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Porovnanie s placebom ¹						
Hodnota p^2		0,2880		0,2995		0,1399
Pomer rizika ³		0,63		0,74		0,70
95 % CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Na základe údajov zozbieraných max. počas 372 dní (52 týždňov + 7-dňová rezerva).

² Na základe log-rank testu.

³ Na základe Coxovho regresného modelu.

Dlhodobá liečba liekom Ofev u pacientov s IPF (INPULSIS-ON)

Otvorené, rozširujúce skúšanie lieku Ofev zahŕňalo 734 pacientov s IPF. Pacienti, ktorí dokončili 52-týždňové liečebné obdobie v skúšaní INPULSIS, dostávali otvorenú liečbu liekom Ofev v rozširujúcom skúšaní INPULSIS-ON. Medián času expozície pre pacientov liečených liekom Ofev v oboch skúšaniach INPULSIS a INPULSIS-ON bol 44,7 mesiaca (rozsah 11,9-68,3). Exploračné koncové ukazovatele účinnosti zahŕňali ročnú mieru poklesu hodnoty FVC počas 192 týždňov, ktorá bola -135,1 (5,8) ml/rok u všetkých liečených pacientov a boli konzistentné s ročnou mierou poklesu hodnoty FVC u pacientov liečených liekom Ofev v skúšaniach fázy III INPULSIS (-113,6 ml na rok). Profil nežiaducich udalostí lieku Ofev v skúšaní INPULSIS-ON bol konzistentný s profilom nežiaducich udalostí v skúšaniach fázy III INPULSIS.

Pacienti s IPF s pokročilou poruchou funkcie pľúc (INSTAGE)

INSTAGE bolo multicentrické, multinárodné, prospektívne, randomizované, dvojito zaslepené klinické skúšanie s paralelnými skupinami u pacientov s IPF s pokročilou poruchou funkcie pľúc (predpokladaná hodnota DLCO ≤ 35 %) trvajúce 24 týždňov. 136 pacientov sa liečilo monoterapiou liekom Ofev. Výsledok primárneho koncového ukazovateľa ukázal zníženie celkového skóre respiračného dotazníka SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) o -0,77 jednotky v 12. týždni na základe upravenej priemernej zmeny oproti východiskovej hodnote. *Post hoc* porovnanie preukázalo, že pokles hodnoty FVC u týchto pacientov bol konzistentný s poklesom hodnoty FVC u pacientov s menej pokročilým ochorením liečených liekom Ofev v skúšaniach INPULSIS fázy III.

Profil bezpečnosti a znášanlivosti lieku Ofev u pacientov s IPF s pokročilou poruchou funkcie pľúc bol konzistentný s profilom pozorovaným v skúšaní INPULSIS fázy III.

Dodatočné údaje zo skúšania INJOURNEY fázy IV s podávaním lieku Ofev 150 mg dvakrát denne a s pridaným pirfenidónom

Súbežná liečba nintedanibom a pirfenidónom sa skúmala v exploračnom, otvorenom, randomizovanom skúšaní s podávaním nintedanibu 150 mg dvakrát denne s pridaným pirfenidónom (titrovaným na 801 mg trikrát denne) v porovnaní s podávaním samotného nintedanibu 150 mg dvakrát denne u 105 randomizovaných pacientov po dobu 12 týždňov. Primárnym koncovým ukazovateľom bol percentuálny podiel pacientov s gastrointestinálnymi nežiaducimi udalosťami od začiatku skúšania do 12. týždňa. Gastrointestinálne nežiaduce udalosti boli časté a v súlade so stanoveným profilom bezpečnosti jednotlivých zložiek. Hnačka, nevoľnosť a vracanie boli najčastejšími nežiaducimi udalosťami hlásenými u pacientov liečených pirfenidónom pridaným k nintedanibu oproti pacientom liečeným samotným nintedanibom.

Priemerné (SE) absolútne zmeny od východiskovej hodnoty FVC v 12. týždni boli -13,3 (17,4) ml u pacientov liečených nintedanibom s pridaným pirfenidónom (n = 48) v porovnaní s -40,9 (31,4) ml u pacientov liečených samotným nintedanibom (n = 44).

Ostatné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) s progresívnym fenotypom

Klinická účinnosť lieku Ofev sa skúmala u pacientov s inými chronickými fibrotizujúcimi ILD s progresívnym fenotypom v dvojito zaslepenom, randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy III (INBUILD). Pacienti s IPF boli vylúčení. Pacienti s klinickou diagnózou chronického fibrotizujúceho ILD ochorenia boli zaradení, ak mali na skene počítačovou tomografiou s vysokým rozlíšením (*High Resolution Computed Tomography*, HRCT) relevantný rozsah fibrózy (viac ako 10 % fibrotických charakteristík) a preukazovali klinické prejavy progresie (definované ako pokles hodnoty FVC ≥ 10 %, pokles hodnoty FVC ≥ 5 % a < 10 % so zhoršujúcimi sa príznakmi alebo snímkami alebo zhoršujúce sa príznaky a zhoršujúce sa snímky počas 24 mesiacov pred vyšetrením). Pacienti museli mať hodnotu FVC vyššiu alebo rovnú 45 % predpokladanej hodnoty a hodnotu DLCO 30 % a menej ako 80 % predpokladanej hodnoty. Pacienti museli mať progresiu napriek liečbe považovanej za vhodnú v rámci klinickej praxe pre relevantné ILD daného pacienta.

Celkovo bolo randomizovaných 663 pacientov v pomere 1:1, ktorí dostávali buď Ofev 150 mg dvakrát denne alebo zodpovedajúce placebo počas minimálne 52 týždňov. Medián expozície lieku Ofev počas celého skúšania bol 17,4 mesiaca a priemerná expozícia lieku Ofev počas celého skúšania bola 15,6 mesiaca. Randomizácia bola stratifikovaná na základe fibrotického nálezu z vyšetrenia HRCT hodnoteného centrálnymi skúmajúcimi. Bolo randomizovaných 412 pacientov s fibrotickým vzorom HRCT podobným bežnej intersticiálnej pneumónii (*Usual Interstitial Pneumonia*, UIP) a 251 pacientov s inými fibrotickými vzormi HRCT. Pre analýzy v tomto skúšaní boli definované 2 koprimárne populácie: všetci pacienti (celková populácia) a pacienti s fibrotickým vzorom HRCT podobným UIP. Pacienti s inými fibrotickými vzormi HRCT predstavovali „komplementárnu“ populáciu.

Primárnym koncovým ukazovateľom bola ročná miera poklesu hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (FVC) (v ml) počas 52 týždňov. Hlavnými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi bola absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre krátkeho dotazníka pre intersticiálne pľúcne choroby (*King's Brief Interstitial Lung Disease*, K-BILD) v 52. týždni, čas do prvej akútnej exacerbácie ILD alebo úmrtie počas 52 týždňov a čas do úmrtia počas 52 týždňov.

Priemerný (štandardná odchýlka [SD, min-max]) vek pacientov bol 65,8 (9,8; 27-87) rokov a priemerná predpokladaná percentuálna hodnota FVC bola 69,0 % (15,6; 42-137). Základné klinické diagnózy ILD v skupinách zastúpené v skúšaní bola hypersenzitívna pneumonitída (26,1 %), autoimunitné ILD (25,6 %), idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia (18,9 %), neklasifikovateľná idiopatická intersticiálna pneumónia (17,2 %) a iné ILD (12,2 %).

Skúšanie INBUILD nebolo navrhnuté ani dostatočné na poskytnutie dôkazu prínosu nintedanibu u podskupín so špecifickými diagnózami. V podskupinách založených na diagnózach ILD boli

preukázané konzistentné účinky. Skúsenosti s nintedanibom v prípade veľmi zriedkavých progresívnych fibrotizujúcich ILD sú obmedzené.

Ročná miera poklesu hodnoty FVC

Ročná miera poklesu hodnoty FVC (v ml) bola počas 52 týždňov výrazne znížená o 107,0 ml u pacientov liečených liekom Ofev v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (tabuľka 9), čo zodpovedalo relatívnemu účinku liečby 57,0 %.

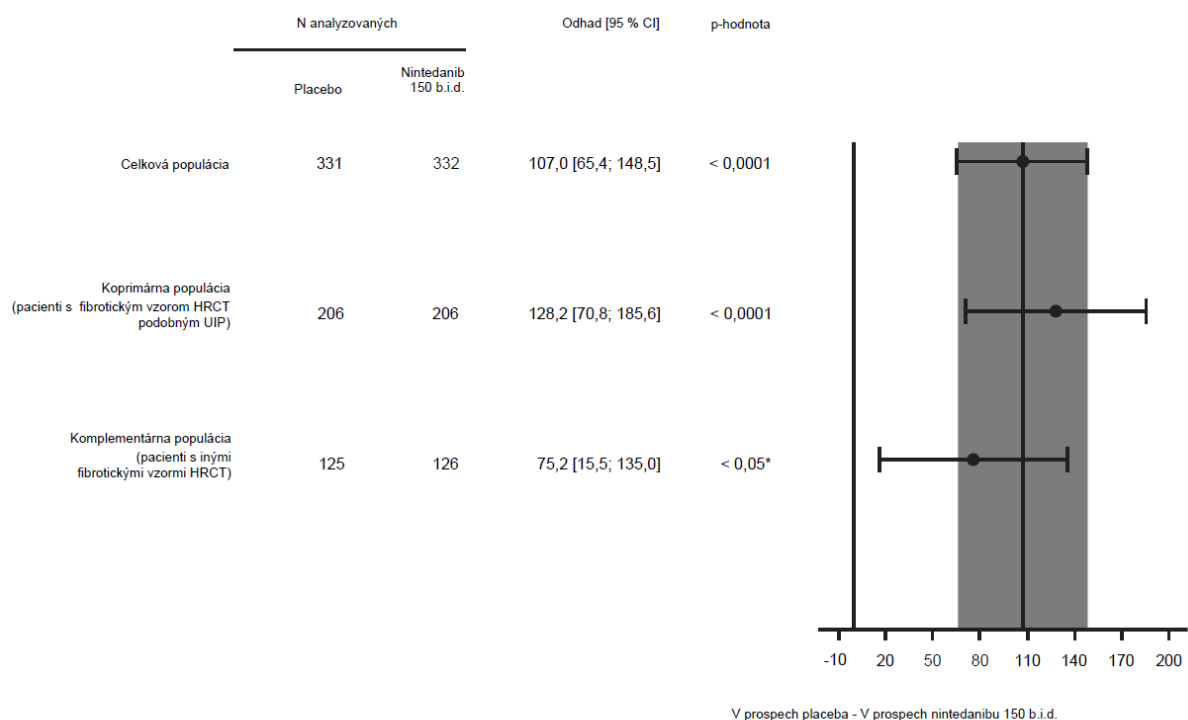
Tabuľka 9: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) počas 52 týždňov

	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne
Počet analyzovaných pacientov	331	332
Miera ¹ (SE) poklesu počas 52 týždňov	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Porovnanie s placebom		
Rozdiel ¹		107,0
95 % CI		(65,4; 148,5)
Hodnota p		< 0,0001

¹ Na základe regresie s náhodným koeficientom s pevnými kategorickými účinkami liečby, nálezu z vyšetrenia HRCT, pevných kontinuálnych účinkov času, východiskovej hodnoty FVC [ml] a vrátane interakcií liečby podľa času a východiskovej hodnoty podľa času

Podobné výsledky sa pozorovali v koprímárnej populácii pacientov s fibrotickým vzorom HRCT podobným UIP na. Účinok liečby bol konzistentný v komplementárnej populácii pacientov s inými fibrotickými vzormi HRCT (interakčná hodnota p 0,2268) (obrázok 2).

Obrázok 2: Forestov graf ročnej miery poklesu hodnoty FVC (ml) v populáciách pacientov počas 52 týždňov



Rozdiel medzi nintedanibom 150 b.i.d. – placebom v upravenej miere poklesu hodnoty FVC [ml] počas 52 týždňov a 95 % interval spoľahlivosti

* nominálna p-hodnota (p = 0,014)

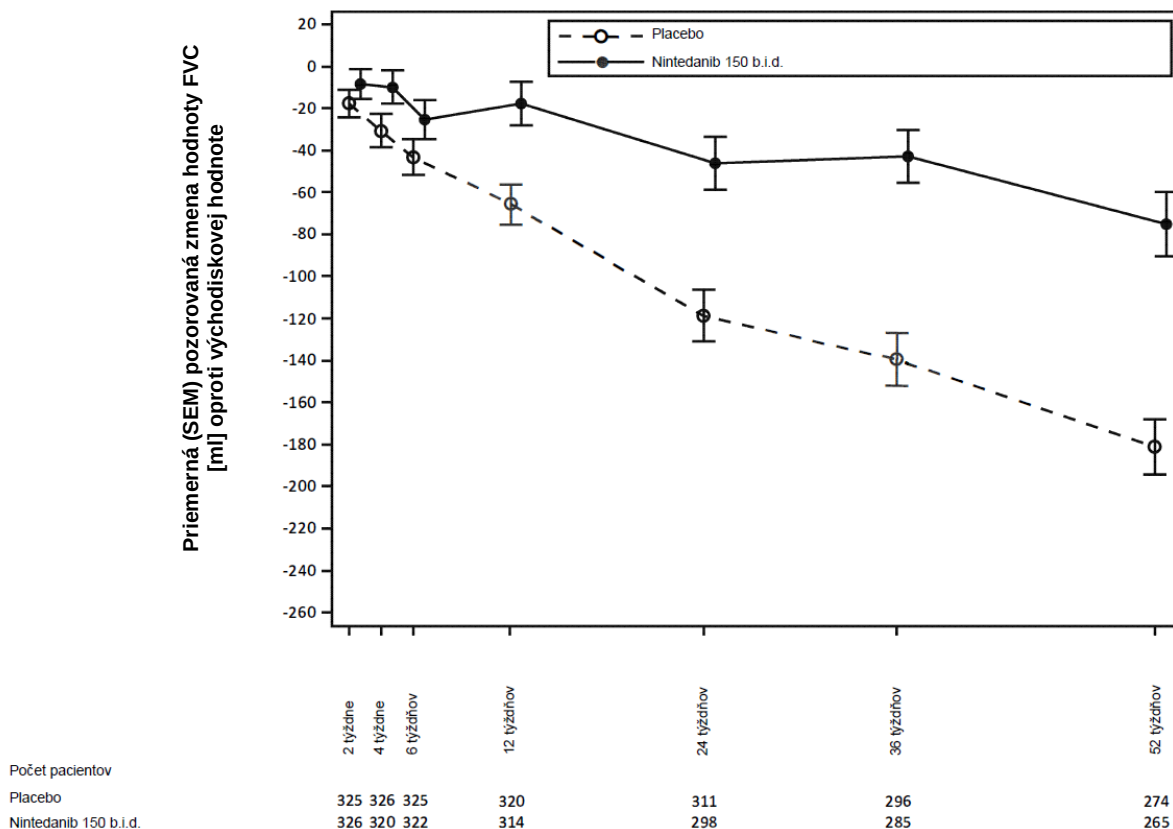
b.i.d. = dvakrát denne

Výsledky účinku lieku Ofev pri znižovaní ročnej miery poklesu hodnoty FVC sa potvrdili všetkými vopred špecifikovanými analýzami citlivosti a pozorovali sa konzistentné výsledky vo vopred špecifikovaných podskupinách účinnosti: pohlavie, veková skupina, rasa, predpokladaná

východisková % hodnota FVC a pôvodná základná klinická diagnóza ILD v skupinách.

Obrázok 3 znázorňuje vývoj zmeny hodnoty FVC oproti východiskovej hodnote v priebehu času v liečebných skupinách.

Obrázok 3: Priemerná (SEM) pozorovaná zmena hodnoty FVC (ml) oproti východiskovej hodnote počas 52 týždňov



b.i.d. = dvakrát denne

Okrem toho sa priaznivé účinky lieku Ofev pozorovali na upravenej priemernej absolútnej zmene oproti predpokladanej východiskovej % hodnote FVC v 52. týždni. Upravená priemerná absolútna zmena oproti predpokladanej východiskovej % hodnote FVC bola do 52. týždňa nižšia v skupine s nintedanibom (-2,62 %) ako v skupine s placebom (-5,86 %). Upravený priemerný rozdiel medzi liečebnými skupinami bol 3,24 (95 % CI: 2,09; 4,40, nominálna hodnota $p < 0,0001$).

Analýza FVC respondérov

Podiel FVC respondérov, definovaných ako pacienti s relatívnym poklesom predpokladanej % hodnoty FVC nižším ako 5 % bol vyšší v skupine s liekom Ofev v porovnaní s placebom. Podobné výsledky sa pozorovali v analýzach používajúcich prahovú hodnotu 10 % (tabuľka 10).

Tabuľka 10: Podiel FVC respondérov v 52. týždni v skúšaní INBUILD

	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne
Počet analyzovaných pacientov	331	332
5 % prahová hodnota		
Počet (%) FVC respondérov ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Porovnanie s placebom		
Pomer pravdepodobností ²		2,01
95 % CI		(1,46; 2,76)
Nominálna hodnota p		< 0,0001
10 % prahová hodnota		
Počet (%) FVC respondérov ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Porovnanie s placebom		
Pomer pravdepodobností ²		1,42
95 % CI		(1,04; 1,94)
Nominálna hodnota p		0,0268

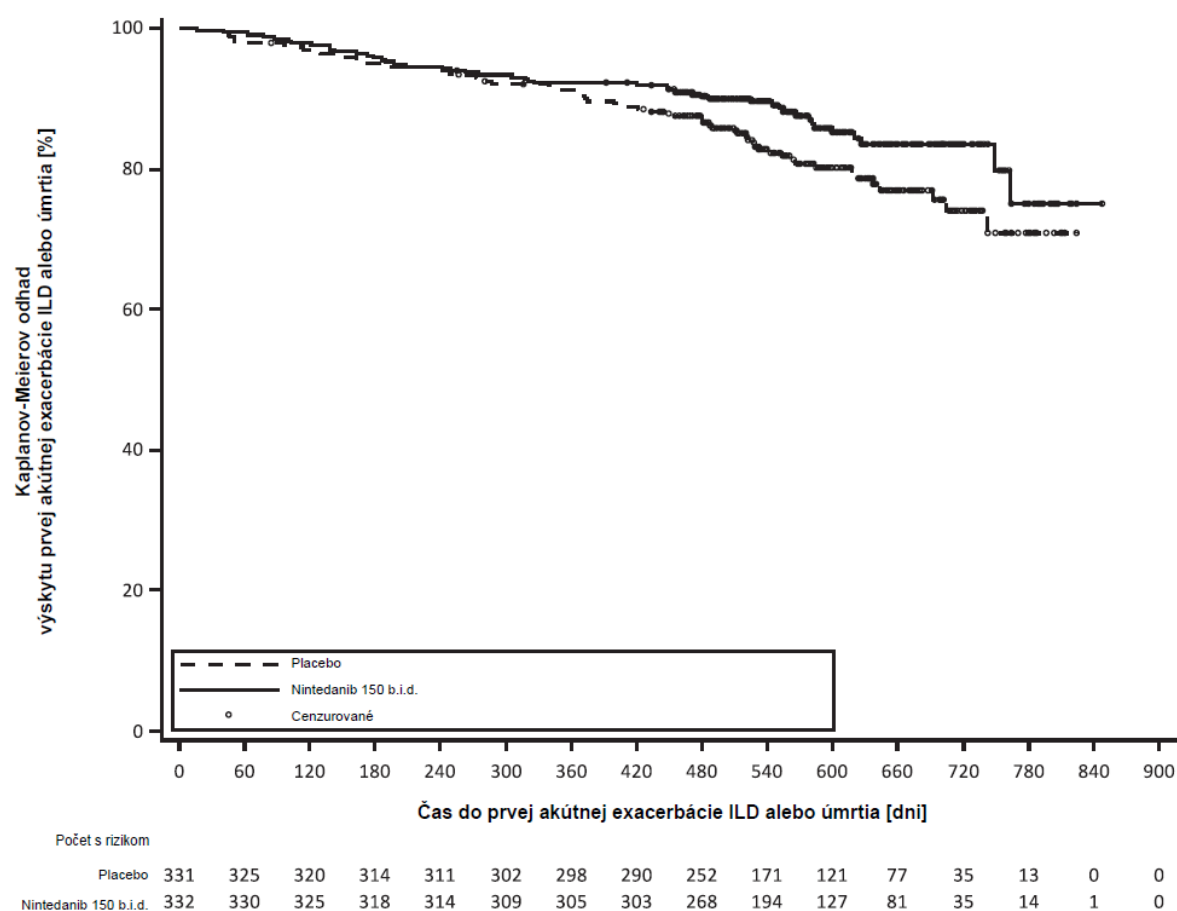
¹ Pacienti odpovedajúci na liečbu sú takí, ktorí nemajú žiadny relatívny pokles väčší ako 5 % alebo väčší ako 10 % predpokladanej % hodnoty, v závislosti od prahovej hodnoty a s hodnotením FVC v 52. týždni (pacienti s chýbajúcimi údajmi v 52. týždni sa nepovažovali za respondérov).

² Na základe logistickej regresie s kontinuálnym kovariátom predpokladanou východiskovou % hodnotou FVC a binárnym kovariátom vzorom HRCT

Čas do prvej akútnej exacerbácie ILD alebo úmrtia

Počas celého skúšania bol podiel pacientov s aspoň jednou udalosťou prvej akútnej exacerbácie ILD alebo úmrtím 13,9 % v skupine s liekom Ofev a 19,6 % v skupine s placebom. HR bol 0,67 (95 % CI: 0,46; 0,98; nominálna hodnota p = 0,0387), naznačujúci 33 % zníženie rizika výskytu prvej akútnej exacerbácie ILD alebo úmrtia u pacientov liečených liekom Ofev v porovnaní s placebom (obrázok 4).

Obrázok 4: Kaplanov-Meierov graf času do prvej akútnej exacerbácie ILD alebo úmrtia počas celého skúšania



b.i.d. = dvakrát denne

Analýza prežívania

Riziko úmrtia bolo nižšie v skupine s liekom Ofev v porovnaní so skupinou s placebom. HR bol 0,78 (95 % CI: 0,50; 1,21; nominálna hodnota $p = 0,2594$), naznačujúci 22 % zníženie rizika úmrtia u pacientov liečených liekom Ofev v porovnaní s placebom.

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

V skúšaní INBUILD bolo riziko progresie (≥ 10 % absolútny pokles predpokladanej % hodnoty FVC) alebo úmrtie znížené u pacientov liečených liekom Ofev. Podiel pacientov, u ktorých sa vyskytla takáto udalosť, bol 40,4 % v skupine s liekom Ofev a 54,7 % v skupine s placebom. HR bol 0,66 (95 % CI: 0,53; 0,83; $p = 0,0003$), naznačujúci 34 % zníženie rizika progresie (≥ 10 % absolútny pokles predpokladanej % hodnoty FVC) alebo úmrtia u pacientov liečených liekom Ofev v porovnaní s placebom.

Kvalita života

Upravená priemerná zmena celkového skóre dotazníka K-BILD oproti východiskovej hodnote v 52. týždni bola -0,79 jednotky v skupine s placebom a 0,55 v skupine s liekom Ofev. Rozdiel medzi liečebnými skupinami bol 1,34 (95 % CI: -0,31; 2,98; nominálna hodnota $p = 0,1115$).

Upravená priemerná absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v skóre domény príznakov dyspnoe v dotazníku život s pľúcnou fibrózou (*Living with Pulmonary Fibrosis*, L-PF) v 52. týždni bola 4,28 v skupine s liekom Ofev v porovnaní so 7,81 v skupine s placebom. Upravený priemerný rozdiel medzi skupinami bol -3,53 (95 % CI: -6,14; -0,92; nominálna hodnota $p = 0,0081$) v prospech lieku Ofev. Upravená priemerná absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v skóre domény

príznakov kašľa v dotazníku L-PF v 52. týždni bola -1,84 v skupine s liekom Ofev v porovnaní so 4,25 v skupine s placebom. Upravený priemerný rozdiel medzi skupinami bol -6,09 (95 % CI: -9,65; -2,53; nominálna hodnota $p = 0,0008$) v prospech lieku Ofev.

Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD)

Klinická účinnosť lieku Ofev sa skúmala u pacientov s SSc-ILD v dvojito zaslepenom, randomizovanom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy III (SENSCIS). U pacientov bola diagnostikovaná SSc-ILD na základe klasifikačných kritérií pre SSc podľa Amerického kolégia pre reumatológiu (*American College of Rheumatology*)/Európskej ligy proti reumatizmu (*European League Against Rheumatism*) z roku 2013 a skenu hrudníka počítačovou tomografiou s vysokým rozlíšením (HRCT) vykonaného v rámci predchádzajúcich 12 mesiacov. Celkovo bolo randomizovaných 580 pacientov v pomere 1:1 buď na podávanie lieku Ofev 150 mg dvakrát denne alebo zodpovedajúceho placeba počas minimálne 52 týždňov, z čoho 576 pacientov bolo liečených. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu protilátok proti topoizomerase (*antitopoisomerase antibody*, ATA). Jednotliví pacienti zostali na zaslepenej skúšobnej liečbe po dobu až 100 týždňov (medián expozície lieku Ofev 15,4 mesiacov; priemerná expozícia lieku Ofev 14,5 mesiacov).

Primárnym koncovým ukazovateľom bola ročná miera poklesu hodnoty FVC po dobu 52 týždňov. Kľúčovými sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v modifikovanom Rondanovom kožnom skóre (*modified Rodnan Skin Score*, mRSS) v 52. týždni a absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre dotazníka SGRQ (*Saint George's Respiratory Questionnaire*) v 52. týždni.

V celkovej populácii 75,2 % pacientov boli ženy. Priemerný (štandardná odchýlka [SD, min-max]) vek bol 54,0 (12,2; 20-79) rokov. Celkovo malo 51,9 % pacientov difúziu kožnú systémovú sklerózu (SSc) a 48,1 % malo limitovanú kožnú SSc. Priemerný (SD) čas od prvého objavenia sa non-Raynaudovho príznaku bol 3,49 (1,7) rokov. 49,0 % pacientov bolo na začiatku skúšania na stabilnej liečbe mykofenolátom (46,5 % mykofenolátmofetil, 1,9 % sodná soľ mykofenolátu, 0,5 % kyselina mykofenolová). Profil bezpečnosti bol u pacientov s mykofenolátom alebo bez mykofenolátu na začiatku skúšania porovnateľný.

Ročná miera poklesu hodnoty FVC

Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) bola počas 52 týždňov výrazne znížená o 41,0 ml u pacientov liečených liekom Ofev v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (tabuľka 11), čo zodpovedalo relatívnemu účinku liečby 43,8 %.

Tabuľka 11: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) počas 52 týždňov

	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne
Počet analyzovaných pacientov	288	287
Miera ¹ (SE) poklesu počas 52 týždňov	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Porovnanie s placebom		
Rozdiel ¹		41,0
95 % CI		(2,9; 79,0)
Hodnota p		< 0,05

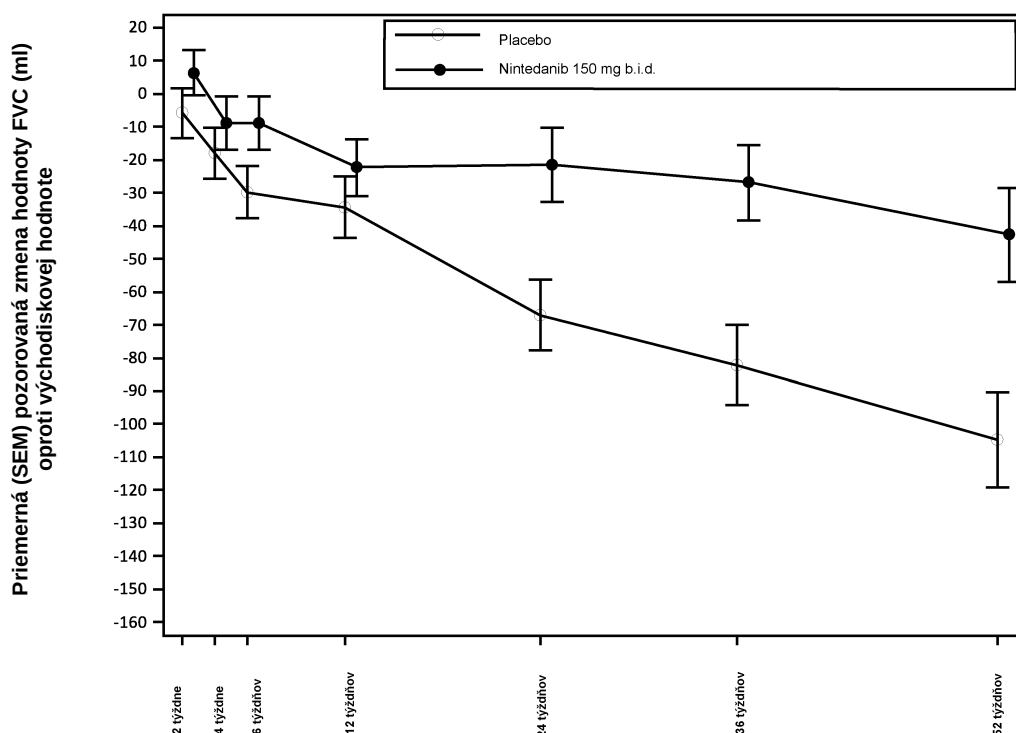
¹ Na základe regresie s náhodným koeficientom s pevnými kategorickými účinkami liečby, stavu ATA, pohlavia, pevných kontinuálnych účinkov času, východiskovej hodnoty FVC (ml), veku, výšky a vrátane interakcií liečby podľa času a východiskovej hodnoty podľa času. Náhodný účinok bol zahrnutý pre zachytenie špecifické pre pacienta a čas. Chyby v rámci pacienta boli modelované neštruktúrovanou maticou variancie-kovariancie. Variabilita medzi jednotlivými pacientmi bola modelovaná maticou variancie-komponenty variancie-kovariancie.

Účinok lieku Ofev v znižovaní ročnej miery poklesu hodnoty FVC bol podobný v rámci vopred špecifikovaných analýz citlivosti a vo vopred špecifikovaných podskupinách (napr. podľa veku, pohlavia a používania mykofenolátu) sa nezaznamenala žiadna heterogenita.

Podobné účinky boli navyše pozorované na ďalších koncových ukazovateľoch funkcie pľúc, napr. absolútna zmena oproti východiskovej hodnote FVC v ml v 52. týždni (obrázok 5 a tabuľka 12) a miera poklesu predpokladanej hodnoty FVC v % počas 52 týždňov (tabuľka 13), poskytujúce ďalšie potvrdenie účinkov lieku Ofev na spomalenie progresie SSc-ILD. Navyše malo menej pacientov v skupine s liekom Ofev absolútny pokles predpokladanej hodnoty FVC > 5 % (20,6 % v skupine s liekom Ofev oproti 28,5 % v skupine s placebo, OR = 0,65, p = 0,0287). Relatívny pokles hodnoty FVC v ml > 10 % bol porovnateľný medzi oboma skupinami (16,7 % v skupine s liekom Ofev oproti 18,1 % v skupine s placebo, OR = 0,91, p = 0,6842). V týchto analýzach boli chýbajúce hodnoty FVC v 52. týždni zadane ako najhoršie pacientove hodnoty počas liečby.

Exploračná analýza údajov až do obdobia 100 týždňov (maximálne trvanie liečby v skúšaní SENCIS) naznačovala, že účinok lieku Ofev počas liečby spomaľujúci progresiu SSc-ILD pretrvával po 52 týždňoch.

Obrázok 5: Priemerná (SEM) pozorovaná zmena hodnoty FVC (ml) oproti východiskovej hodnote počas 52 týždňov



Počet pacientov

Placebo

Nintedanib 150 mg b.i.d.

2 týždne	283	281	280				
4 týždne							
6 týždňov							
12 týždňov				283			
24 týždňov					280		
36 týždňov						268	
52 týždňov							257
	283	281	273	278	265	262	241

b.i.d. = dvakrát denne

Tabuľka 12: Absolútna zmena hodnoty FVC (ml) oproti východiskovej hodnote v 52. týždni

	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne
Počet analyzovaných pacientov	288	288
Priemerná (SD) východisková hodnota	2 541,0 (815,5)	2 458,5 (735,9)
Priemerná ¹ (SE) zmena oproti východiskovej hodnote v 52. týždni	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Porovnanie s placebom		
Priemerná hodnota ¹		46,4
95 % CI		(8,1; 84,7)
Hodnota p		< 0,05

¹ Na základe zmiešaného modelu opakovaných meraní (*Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM) s pevnými kategorickými účinkami stavu ATA, návštevy, interakcie liečby podľa návštevy, interakcie východiskovej hodnoty podľa návštevy, veku, pohlavia a výšky. Návšteva bola opakovaným meraním.

Chyby v rámci pacienta boli modelované neštruktúrovanou maticou variancie-kovariancie. Upravená priemerná hodnota sa zakladala na všetkých pacientoch analyzovaných v modeli (nie len na pacientoch s východiskovou hodnotou a meraním v 52. týždni).

Tabuľka 13: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (predpokladané %) počas 52 týždňov

	Placebo	Ofev 150 mg dvakrát denne
Počet analyzovaných pacientov	288	287
Miera ¹ (SE) poklesu počas 52 týždňov	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Porovnanie s placebom		
Rozdiel ¹		1.15
95 % CI		(0,09; 2,21)
Hodnota p		< 0,05

¹ Na základe regresie s náhodným koeficientom s pevnými kategorickými účinkami liečby, stavu ATA, pevných kontinuálnych účinkov času, východiskovej hodnoty FVC [pred. %] a vrátane interakcií liečby podľa času a východiskovej hodnoty podľa času. Náhodný účinok bol zahrnutý pre zachytenie špecifické pre pacienta a čas. Chyby v rámci pacienta boli modelované neštruktúrovanou maticou variancie-kovariancie. Variabilita medzi jednotlivými pacientmi bola modelovaná maticou variancie-komponenty variancie-kovariancie.

Zmena oproti východiskovej hodnote v modifikovanom Rondanovom kožnom skóre (mRSS) v 52. týždni

Upravená priemerná absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v mRSS v 52. týždni bola porovnateľná medzi skupinou s liekom Ofev (-2,17 (95 % CI -2,69; -1,65)) a skupinou s placebom (-1,96 (95 % CI -2,48; -1,45)). Upravený priemerný rozdiel medzi liečebnými skupinami bol -0,21 (95 % CI -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre respiračného dotazníka univerzity Saint George (SGRQ) v 52. týždni

Upravená priemerná absolútna zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre SGRQ v 52. týždni bola porovnateľná medzi skupinou s liekom Ofev (0,81 (95 % CI -0,92; 2,55)) a skupinou s placebom (-0,88 (95 % CI -2,58; 0,82)). Upravený priemerný rozdiel medzi liečebnými skupinami bol 1,69 (95 % CI -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Analýza prežívania

Úmrtnosť počas celého skúšania bola porovnateľná medzi skupinou s liekom Ofev (N = 10; 3,5 %) a skupinou s placebom (N = 9; 3,1 %). Analýza času do úmrtia počas celého skúšania viedla k výsledku HR 1,16 (95 % CI 0,47; 2,84; p = 0,7535).

Interval QT

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

Pediatrická populácia

Klinicky významné, progresívne fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) a systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD) u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov

Klinická bezpečnosť a účinnosť lieku Ofev u detí a dospievajúcich vo veku od 6 do 17 rokov s klinicky významnými fibrotizujúcimi intersticiálnymi pľúcnymi chorobami (ILD) sa skúmala v exploračnom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom skúšaní fázy III (InPedILD 1199.337) (pozri časť 4.2).

Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 buď na podávanie lieku Ofev dvakrát denne (dávky upravené podľa telesnej hmotnosti vrátane použitia 25 mg kapsuly) alebo zodpovedajúceho placeba počas 24 týždňov, po čom nasledovala otvorená liečba nintedanibom s rôznym trvaním. Bolo

požítované používanie štandardnej starostlivosti podľa klinickej indikácie ošetrujúceho lekára.

Primárnym cieľom skúšania InPedILD bolo vyhodnotenie dávky-expozície a bezpečnosti nintedanibu u detí a dospievajúcich s klinicky významnou fibrotizujúcouILD. Účinnosť bola hodnotená len ako sekundárny cieľ.

Do skúšania InPedILD boli zaradené deti a dospievajúci vo veku 6 až 17 rokov s klinicky významným fibrotizujúcimILD a predpokladanou hodnotou FVC najmenej 25 %. Pacienti boli klasifikovaní ako majúci fibrotizujúceILD na základe dôkazu fibrózy na dvoch skenochvyšetreniach HRCT (s jedným skenom vyšetrením HRCT vykonaným v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov) alebo dôkazu fibrózy na biopsii pľúc a jednom skene HRCT vyšetrení vykonanýchom v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov.

Klinicky významné ochorenie bolo definované ako Fanovo skóre ≥ 3 alebo dokumentovaný dôkaz klinickej progresie v rámci akéhokoľvek časového obdobia. Dôkaz klinickej progresie sa zakladal na relatívnom poklese predpokladanej hodnoty FVC ≥ 10 %, relatívnom poklese predpokladanej hodnoty FVC 5-10 % so zhoršovaním príznakov, zhoršovaním fibrózy na HRCT alebo iných meraniach klinického zhoršenia pripisovaného progresívnej pľúcnej fibróze (napr. zvýšená potreba kyslíka, znížená kapacita difúzie), aj keď to nebola požiadavka na zaradenie pre pacientov s Fanovým skóre ≥ 3 .

Spolu bolo randomizovaných 39 pacientov (61,5 % žien). Základné charakteristiky:

- 6-11 rokov: 12 pacientov, 12-17 rokov: 27 pacientov. Priemerný vek [štandardná odchýlka (SD)] bol 12,6 (3,3) roka.
- priemerná (SD) telesná hmotnosť bola 42,2 kg (17,8 kg), 6-11 rokov: 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 rokov: 49,1 kg (16,0 kg).
- celkové priemerné východiskové Z-skóre BMI-pre-vek (SD) bolo -0,6 (1,8).
- celkové priemerné východiskové Z-skóre FVC (SD) bolo -3,5 (1,9).

Najčastejšie diagnostikované základnéILD diagnózy zaradených pacientov boli:

- „deficit povrchovo aktívneho proteínu“ (nintedanib: 26,9 %, placebo: 38,5 %),
- „systémová skleróza“ (nintedanib: 15,4 %, placebo: 23,1 %),
- „toxitou/žiaréním/liekmi vyvolaná pneumonitída“ (nintedanib: 11,5 %, placebo 7,7 %),
- „Chronická hypersenzitívna pneumonitída“ sa hlásila u 2 pacientov (nintedanib: 7,7 %),
- Ostatné základné diagnózyILD, každá hlásená pre 1 pacienta, boli:
 - fibróza po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (HSCT),
 - juvenilná reumatoidná artritída (RA),
 - juvenilná idiopatická artritída,
 - dermatomyozitída (DM),
 - deskvamatívna intersticiálna pneumonitída,
 - influenza H1N1,
 - nejasné (chronické difúzne pľúcne ochorenie),
 - Copa syndróm,
 - mutácia Copa génu,
 - nediferencované ochorenie spojivového tkaniva,
 - post infekčná bronchiolitis obliterans,
 - nešpecifikovanáILD,
 - idiopatická a Sting-asociovaná vaskulopatia.

Výsledky pre primárny koncový ukazovateľ boli:

- **Expozícia nintedanibu:**
 - Expozícia nintedanibu opísaná ako $AUC_{\tau,ss}$ založená na odbere vzoriek v rovnovážnom stave bola vo všeobecnosti podobná u detí a dospievajúcich a porovnateľná s $AUC_{\tau,ss}$ pozorovanou u dospelých (pozri časť 5.2).
- **Nežiaduce udalosti vzniknuté počas liečby (24. týždeň):**
 - skupina s nintedanibom: 84,6 % pacientov (6-11 rokov: 75,0 %, 12-17 rokov: 88,9 %),

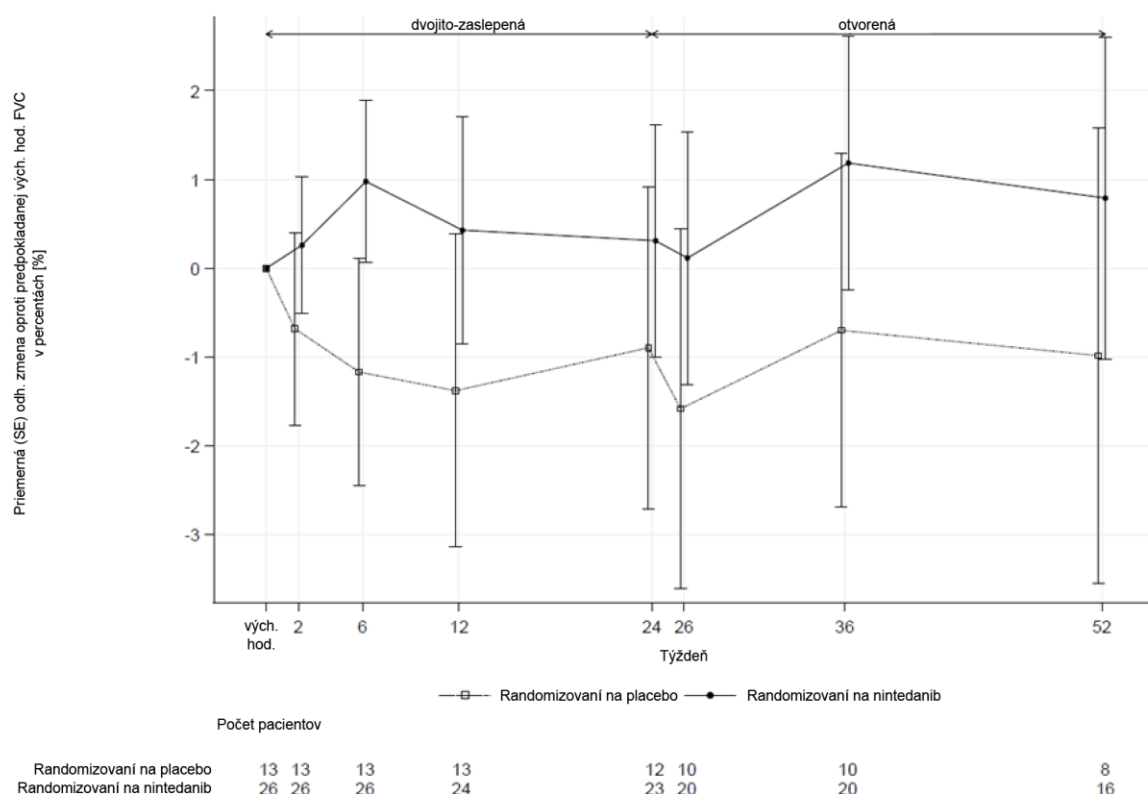
- skupina s placebom: 84,6 % pacientov (6-11 rokov: 100 %, 12-17 rokov: 77,8 %).

Zmena predpokladanej % hodnoty úsilnej vitálnej kapacity (FVC) oproti východiskovej hodnote bola hodnotená ako sekundárny koncový ukazovateľ účinnosti. Výsledky (obrázok 6):

- **24. týždeň:**
 - skupina s nintedanibom: upravená priemerná zmena = 0,31 (95 % CI: -2,36; 2,98),
 - skupina s placebom: upravená priemerná zmena = -0,89 (95 % CI: -4,61; 2,82),
 - rozdiel predpokladanej % hodnoty FVC 1,21 (95 % CI: -3,40; 5,81) v prospech nintedanibu.
- **52. týždeň:**
 - randomizovaná skupina s nintedanibom: upravená priemerná zmena = 0,79 (95 % CI: -2,95; 4,53),
 - randomizovaná skupina s placebom: upravená priemerná zmena = -0,98 (95 % CI: -6,26; 4,30)

Pre koncový ukazovateľ predpokladanej % hodnoty FVC a niekoľko ďalších exploračných koncových ukazovateľov účinnosti sa u pediatrických pacientov pozorovala vysoká variabilita v odpovediach na liečbu nintedanibom.

Obrázok 6: Upravený priemer (SE) absolútnej zmeny predpokladanej % hodnoty FVC oproti východiskovej hodnote počas 52 týždňov – liečený súbor*



* Po 24 týždňoch liečby dostávali všetci pacienti nintedanib v otvorenej časti skúšania

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Ofev vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s IPF.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Ofev u pediatrickej populácie mladšej ako 6 rokov s fibrotizujúcimi ILD (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Po konzumácii jedla sa expozícia nintedanibu zvýšila približne o 20 % v porovnaní s podaním nalačno (CI: 95,3-152,5 %) a absorpcia bola oneskorená (medián t_{max} nalačno: 2,00 h; s jedlom: 3,98 h). V *in vitro* štúdií nemalo zmiešanie kapsúl nintedanibu s malým množstvom jablkového pyré alebo čokoládového pudingu až do 15 minút žiadny vplyv na farmaceutickú kvalitu. Pri dlhšej expozícii mäkkému jedlu sa pozorovalo napučanie a deformácia kapsúl z dôvodu absorpcie vody želatínovým obalom kapsuly. Preto sa pri užívaní kapsúl s mäkkým jedlom neočakáva zmena klinického účinku, ak sa užijú ihneď.

V štúdií biologickej dostupnosti nintedanibu po jednorazovej dávke u zdravých dospelých mužov, ktorým bol liek podaný buď ako jedna 100 mg mäkká želatínová kapsula alebo ako štyri 25 mg mäkké želatínové kapsuly, bola biologická dostupnosť podobná pri oboch liečbach.

Distribúcia

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

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

Biotransformácia

Prevládajúcou metabolickou reakciou pre nintedanib je hydrolytické štiepenie esterázami, ktoré vedie k vzniku voľnej kyslej frakcie BIBF 1202. BIBF 1202 sa potom glukuroniduje enzýmami uridín-5'-difosfo-glukuronozyltransferázy (UGT), konkrétne UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 a UGT 1A10, na BIBF 1202 glukuronid.

Iba malý rozsah biotransformácie nintedanibu pozostával z CYP dráh s CYP 3A4 ako prevládajúcim zapojeným enzýmom. V ľudskej štúdií ADME sa hlavný metabolit závislý na CYP v plazme nedal zistiť. *In vitro* predstavoval metabolizmus závislý na CYP približne 5 % v porovnaní s približne 25 % esterického štiepenia. Nintedanib, BIBF 1202 a BIBF 1202 glukuronid v predklinických štúdiách neinhibovali ani neindukovali CYP enzýmy. Liekové interakcie medzi nintedanibom a CYP substrátmi, CYP inhibítormi alebo CYP induktormi sa preto neočakávajú.

Eliminácia

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

Linearita/nelinearita

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

Transport

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

Populačná farmakokinetická analýza v osobitných populáciách

Farmakokinetické vlastnosti nintedanibu boli podobné u zdravých dobrovoľníkov, pacientov s IPF, pacientov s inými chronickými fibrotizujúcimiILD s progresívnym fenotypom, pacientov s SSc-ILD a pacientov s nádorovým ochorením. Na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej (PopPK) analýzy u pacientov s IPF a pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (*Non Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) (N = 1 191) a popisných skúmaní nebola expozícia nintedanibu ovplyvnená pohlavím (s korekciou telesnej hmotnosti), miernou a stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (odhadnutou podľa klirensu kreatinínu), konzumáciou alkoholu ani genotypom P-gp. PopPK analýza naznačovala mierny účinok na expozíciu nintedanibu v závislosti od veku, telesnej hmotnosti a rasy (pozri nižšie). Na základe vysokej interindividuálnej variability expozície sa pozorované mierne účinky nepovažujú za klinicky významné (pozri časť 4.4).

Vek

Expozícia nintedanibu sa zvyšovala lineárne s vekom. $AUC_{\tau,ss}$ sa znížila o 16 % u pacienta vo veku 45 rokov a zvýšila o 13 % u pacienta vo veku 76 rokov v porovnaní s pacientom s mediánom veku 62 rokov. Vekový rozsah pokrytý analýzou bol 29 až 85 rokov; približne 5 % populácie bolo starších ako 75 rokov. Na základe PopPK modelu sa u pacientov vo veku ≥ 75 rokov pozorovalo v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov zvýšenie expozície nintedanibu o približne 20-25 %.

Pediatrická populácia

Na základe analýzy farmakokinetických údajov zo štúdie InPedILD (1199.337) viedlo perorálne podávanie nintedanibu podľa algoritmu dávkovania založeného na telesnej hmotnosti k expozícii v rozsahu pozorovanom u dospelých pacientov. Pozorované geometrické priemery expozícií $AUC_{\tau,ss}$ (geometrický koeficient variácie) boli 175 ng/ml h (85,1 %) u 10 pacientov vo veku 6 až 11 rokov a 167 ng/ml h (83,6 %) u 23 pacientov vo veku 12 až 17 rokov.

Analýzy expozície a odpovede údajov zo štúdie InPedILD naznačovali vzťah podobný E_{max} medzi expozíciou a predpokladanou % hodnotou FVC, ako aj Z-skóre FVC, čo bolo podporované údajmi u dospelých. Pre predpokladanú % hodnotu FVC bola hodnota EC_{50} 4,4 ng/ml (relatívna štandardná chyba: 28,6 %), zatiaľ čo pre Z-skóre FVC bola hodnota EC_{50} 5,0 ng/ml (relatívna štandardná chyba: 75,3 %).

Nintedanib sa neskúmal u detí a dospievajúcich s poruchou funkcie pečene.

U detí a dospievajúcich s fibrotizujúcimiILD a miernou poruchou funkcie pečene (Child Pugh triedy A) populačné farmakokinetické modelovanie naznačuje, že odporúčané zníženia dávky (pozri časť 4.2) by viedli k expozíciám konzistentným s expozíciami nintedanibu u dospelých pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child Pugh triedy A) pri príslušnej odporúčanej zníženej dávke.

Telesná hmotnosť

Pozorovala sa inverzná korelácia medzi telesnou hmotnosťou a expozíciou nintedanibu. $AUC_{\tau,ss}$ sa zvýšila o 25 % u pacienta s telesnou hmotnosťou 50 kg (5. percentil) a znížila o 19 % u pacienta s telesnou hmotnosťou 100 kg (95. percentil) v porovnaní s pacientom s mediánom telesnej hmotnosti 71,5 kg.

Rasa

Populačná priemerná expozícia nintedanibu bola o 33-50 % vyššia u čínskych, taiwanských a indických pacientov a o 16 % vyššia u japonských pacientov, zatiaľ čo bola o 16-22 % nižšia u kórejských pacientov v porovnaní s belochmi (s korekciou telesnej hmotnosti). Údaje o pacientoch čiernej rasy boli veľmi obmedzené, ale v rovnakom rozsahu ako u belochov.

Porucha funkcie pečene

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

Súbežná liečba s pirfenidónom

V špecializovanej farmakokinetickej štúdii sa skúmala súbežná liečba nintedanibom a pirfenidónom u pacientov s IPF. Skupina 1 dostala jednorazovú dávku 150 mg nintedanibu pred a po titracii smerom nahor na 801 mg pirfenidónu trikrát denne v rovnovážnom stave (N = 20 liečených pacientov). Skupina 2 dostávala liečbu 801 mg pirfenidónu trikrát denne v rovnovážnom stave a bol u nej stanovený farmakokinetický profil pred a po najmenej 7 dňoch súbežnej liečby 150 mg nintedanibu dvakrát denne (N = 17 liečených pacientov). V skupine 1 boli upravené geometrické priemerné pomery (90 % interval spoľahlivosti (CI)) 93 % (57 %-151 %) pre $C_{\max}$ a 96 % (70 %-131 %) pre AUC_{0-tz} nintedanibu (n = 12 pre porovnanie medzi jednotlivcami). V skupine 2 boli upravené geometrické priemerné pomery (90 % (CI)) 97 % (86 %-110 %) pre $C_{\max,ss}$ a 95 % (86 %-106 %) pre $AUC_{\tau,ss}$ pirfenidónu (n = 12 pre porovnanie medzi jednotlivcami).

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

Súbežná liečba s bosentanom

V špecializovanej farmakokinetickej štúdii sa skúmala súbežná liečba liekom Ofev a bosentanom u zdravých dobrovoľníkov. Jedinci dostali jednorazovú dávku 150 mg lieku Ofev pred a po opakovanom podávaní 125 mg bosentanu dvakrát denne v rovnovážnom stave. Upravené geometrické priemerné pomery (90 % interval spoľahlivosti (CI)) boli 103 % (86 %-124 %) pre $C_{\max}$ nintedanibu a 99 % (91 %-107 %) pre AUC_{0-tz} nintedanibu (n = 13), čo naznačuje, že súbežné podávanie nintedanibu s bosentanom nezmenilo farmakokinetické vlastnosti nintedanibu (pozri časť 5.2).

Súbežná liečba perorálnymi hormonálnymi kontraceptívami

V špecializovanej farmakokinetickej štúdii dostali pacientky s SSc-ILD jednorazovú dávku kombinácie 30 µg etinylestradiolu a 150 µg levonorgestrelu pred podávaním a po podávaní dávky 150 mg nintedanibu dvakrát denne po dobu aspoň 10 dní. Upravené geometrické priemerné pomery (90 % interval spoľahlivosti (CI)) boli 117 % (108 %-127 %; $C_{\max}$) a 101 % (93 %-111 %; AUC_{0-tz}) pre etinylestradiol a 101 % (90 %-113 %; $C_{\max}$) a 96 % (91 %-102 %; AUC_{0-tz}) pre levonorgestrel, v uvedenom poradí (n = 15), čo naznačuje, že súbežné podávanie nintedanibu nemá žiadny významný vplyv na plazmatickú expozíciu etinylestradiolu a levonorgestrelu.

Vzťah medzi expozíciou a odpoveďou

Analýzy vzťahu medzi expozíciou a odpoveďou pacientov s IPF a inými chronickými fibrotizujúcimiILD s progresívnym fenotypom naznačili slabý vzťah medzi plazmatickou expozíciou nintedanibu a zvýšeniami hladín ALT a/alebo AST. Skutočná podaná dávka môže byť lepším prediktorom rizika rozvoja hnačky akejkoľvek intenzity, aj keď sa nedá vylúčiť plazmatická expozícia ako faktor určujúci riziko (pozri časť 4.4).

Pre analýzy expozície a odpovede v pediatrickej populácii pozri podčasť pediatrická populácia.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxikológia

Štúdie toxicity s použitím jednorazovej dávky na potkanoch a myšiach naznačovali nízky akútny toxický potenciál nintedanibu. V toxikologických štúdiách s opakovanými dávkami u mladých potkanov boli pozorované nezvratné zmeny skloviny a dentínu kontinuálne rýchlo rastúcich rezákov, avšak neboli pozorované u črenových zubov ani stoličiek. Okrem toho sa pozorovalo zhrubnutie epifýzových rastových platničiek počas fáz rastu kostí, ktoré bolo po prerušení liečby reverzibilné. Tieto zmeny sú známe z iných VEGFR-2 inhibítorov a možno ich považovať za skupinové účinky.

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

O zvýšení hladín pečenečných enzýmov u potkanov, psov a opíc cynomolgus nebol žiadny dôkaz. Mierne zvýšenia hladín pečenečných enzýmov, ktoré neboli spôsobené závažnými nežiaducimi účinkami ako hnačka, boli pozorované iba u opíc rézus.

Reprodukčná toxicita

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

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

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

Štúdia samčej fertility a skorého embryonálneho vývoja až po implantáciu u potkanov neodhalila účinky na reprodukčný trakt samcov a samčiu fertilitu.

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

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

Štúdie genotoxicity nenaznačovali pre nintedanib žiadny mutagénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

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

Obal kapsuly

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

Tlačiarenská farba (aplikovateľné len pre Ofev 25 mg mäkké kapsuly)
šelak
čierny oxid železitý (E172)
propylénglykol (E1520)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

Ofev 25 mg mäkké kapsuly
4 roky

Ofev 100 a 150 mg mäkké kapsuly
3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Blister

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

Fľaša

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C. Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ofev 25 mg mäkké kapsuly

Ofev 25 mg mäkké kapsuly sú dostupné v nasledujúcich veľkostiach balenia:

- 60 × 1 mäkká kapsula v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky
- 60 mäkkých kapsúl v HDPE (plastovej) fľaši so skrutkovacím viečkom
- 120 mäkkých kapsúl v HDPE (plastovej) fľaši so skrutkovacím viečkom
- 180 mäkkých kapsúl v HDPE (plastovej) fľaši so skrutkovacím viečkom

Ofev 100 mg mäkké kapsuly

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

- 30 × 1 mäkká kapsula v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky
- 60 × 1 mäkká kapsula v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky

Ofev 150 mg mäkké kapsuly

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

- 30 × 1 mäkká kapsula v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky
- 60 × 1 mäkká kapsula v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

V prípade kontaktu s obsahom kapsuly si treba ihneď umyť ruky veľkým množstvom vody (pozri

časť 4.2).

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ofev 25 mg mäkké kapsuly

EU/1/14/979/009

EU/1/14/979/010

EU/1/14/979/011

EU/1/14/979/012

Ofev 100 mg mäkké kapsuly

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg mäkké kapsuly

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. januára 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. septembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
FRANCÚZSKO

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BLISTER 25 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 25 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 25 mg nintedanibu (ako esilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkké kapsuly

60 × 1 mäkká kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/14/979/009

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ofev 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE FLAŠU 25 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 25 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 25 mg nintedanibu (ako esilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkké kapsuly

60 mäkkých kapsúl
120 mäkkých kapsúl
180 mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Flašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ofev 25 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BLISTER 100 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 100 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 100 mg nintedanibu (ako esilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkké kapsuly

30 × 1 mäkká kapsula
60 × 1 mäkká kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ofev 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BLISTER 150 mg****1. NÁZOV LIEKU**

Ofev 150 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 150 mg nintedanibu (ako esilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkké kapsuly

30 × 1 mäkká kapsula

60 × 1 mäkká kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ofev 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 25 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 25 mg kapsuly
nintedanib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Skôr ako pred použitím neotvárajte.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 100 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 100 mg kapsuly
nintedanib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Skôr ako pred použitím neotvárajte.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 150 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 150 mg kapsuly
nintedanib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Skôr ako pred použitím neotvárajte.

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**OZNAČENIE FLAŠE 25 mg****1. NÁZOV LIEKU**

Ofev 25 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 25 mg nintedanibu (ako esilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkké kapsuly

60 mäkkých kapsúl
120 mäkkých kapsúl
180 mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE<, KÓDY ODBERU A LIEKU>

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ofev 25 mg mäkké kapsuly nintedanib

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Ofev a na čo sa používa

Ofev obsahuje liečivo nintedanib, liek patriaci do triedy takzvaných inhibítorov tyrozínkináz, a používa sa na liečbu nasledujúcich ochorení.

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) u dospelých

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

Iné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) s progresívnym fenotypom u dospelých

Okrem IPF existujú iné ochorenia, pri ktorých tkanivo vo vašich pľúcach časom zhrubne, stuhne alebo sa zjazví (pľúcna fibróza) a jeho stav sa zhoršuje (progresívny fenotyp). Príklady týchto ochorení sú pneumonitída z precitlivenosti, autoimunitné ILD (napr. ILD spojené s reumatickou artritídou), idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia, neklasifikovateľná idiopatická intersticiálna pneumónia a iné ILD. Ofev pomáha obmedzovať ďalšie zjazvenie a stuhnutie pľúc.

Klinicky významné, progresívne fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov

U pacientov s detskou intersticiálnou pľúcnou chorobou (chILD) sa môže vyskytnúť pľúcna fibróza. V takomto prípade dochádza u detí a dospievajúcich v priebehu času k hrubnutiu tkaniva v pľúcach, jeho tuhnutiu a zjazveniu. Ofev pomáha znižovať ďalšie zjazvenie a stuhnutie pľúc.

Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších

Systémová skleróza (SSc), tiež známa ako sklerodermia (a juvenilná systémová skleróza u detí a dospievajúcich), je zriedkavé chronické autoimúnne ochorenie, ktoré postihuje spojivové tkanivo v mnohých častiach tela. SSc spôsobuje fibrózu (zjazvenie a stuhnutie) kože a iných vnútorných orgánov, ako napríklad pľúc. Keď sú pľúca postihnuté fibrózou, nazýva sa to intersticiálna pľúcna choroba (ILD) a preto sa toto ochorenie nazýva SSc-ILD. Fibróza v pľúcach znižuje schopnosť prenosu kyslíka do krvného obehu a kapacita dýchania je znížená. Ofev pomáha znižovať ďalšie

zjazvenie a stuhnutie v pľúcach.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ofev

Neužívajte Ofev

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

Upozornenia a opatrenia

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

- ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou;
- ak máte alebo ste mali problémy s obličkami alebo ak u vás bola zistená vysoká hladina bielkovín v moči;
- ak máte alebo ste mali problémy s krvácaním;
- ak užívate lieky na riedenie krvi (napr. warfarín, fenprokumón alebo heparín) na zabránenie zrážanlivosti krvi;
- ak užívate pirfenidón, pretože to môže zvýšiť riziko výskytu hnačky, nevoľnosti, vracania a problémov s pečeňou;
- ak máte alebo ste mali problémy so srdcom (napr. srdcový infarkt);
- ak ste v poslednej dobe podstúpili chirurgický zákrok. Nintedanib môže u vás ovplyvňovať spôsob hojenia rán. Ak podstupujete chirurgický zákrok, liečba liekom Ofev sa preto zvyčajne na určitú dobu ukončí. Váš lekár rozhodne, kedy bude liečba týmto liekom obnovená;
- ak máte vysoký krvný tlak;
- ak máte neobvykle vysoký krvný tlak v pľúcnych cievach (pľúcna hypertenzia);
- ak máte alebo ste mali aneuryzmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlínu v stene krvnej cievy.

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

Pri užívaní tohto lieku sa okamžite obráťte na svojho lekára,

- ak sa u vás vyskytne hnačka. Včasná liečba hnačky je dôležitá (pozri časť 4 „Možné vedľajšie účinky“);
- ak vraciate alebo pociťujete nevoľnosť;
- ak sa u vás vyskytnú nevysvetliteľné príznaky, ako je žltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka), tmavý alebo hnedý moč (farby čaju), bolesť v pravej hornej časti brucha, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne alebo pocit únavy. Môže ísť o príznaky závažných problémov s pečeňou;
- ak sa u vás vyskytne silná bolesť v oblasti žalúdka, horúčka, zimnica, nevoľnosť, vracanie alebo pocit stuhnutosti brucha alebo nadúvanie, pretože to môžu byť príznaky prederavenia čreva („perforácia tráviaceho traktu“). Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali žalúdočné vredy alebo divertikulárnu chorobu, alebo ak ste súbežne liečený protizápalovými liekmi (NSAID) (používané na liečbu bolesti alebo opuchu) alebo steroidmi (používané pri zápaloch a alergiách), pretože to môže toto riziko zvýšiť;
- ak sa u vás vyskytne kombinácia silnej bolesti alebo kŕčov v oblasti žalúdka, červená krv v stolici alebo hnačka, pretože to môžu byť príznaky zápalu čreva spôsobeného nedostatočným prekrvením;
- ak sa u vás vyskytne bolesť, opuch, začervenanie, teplo v končatine, pretože to môžu byť príznaky krvnej zrazeniny v niektorej zo žíl (typ krvnej cievy);
- ak sa u vás vyskytne tlak alebo bolesť v hrudi, zvyčajne na ľavej strane tela, bolesť v krku, sánke, ramene alebo ruke, búšenie srdca, dýchavičnosť, nevoľnosť, vracanie, pretože to môžu byť príznaky srdcového infarktu;
- ak sa u vás vyskytne akékoľvek silnejšie krvácanie;
- ak sa u vás vyskytnú modriny, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť. Môže to byť prejav poškodenia krvných ciev známeho ako trombotická mikroangiopatia (TMA);

- ak sa u vás vyskytnú príznaky ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho. Môžu to byť príznaky ochorenia mozgu nazývaného syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES).

Deti a dospievajúci

Ofev nemajú užívať deti mladšie ako 6 rokov.

Váš lekár môže počas užívania tohto lieku vykonávať pravidelné zubné prehliadky aspoň každých 6 mesiacov, až kým sa vývoj zubov neukončí, a každoročne sledovať váš rast (zobrazovanie kostí).

Iné lieky a Ofev

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

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

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

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

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

Tehotenstvo

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

Pred začatím liečby liekom Ofev sa musí u vás vykonať tehotenský test aby sa potvrdilo, že nie ste tehotná. Obráťte sa na svojho lekára.

Antikoncepcia

- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia na začiatku užívania lieku Ofev, počas užívania lieku Ofev a najmenej počas 3 mesiacov po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepčnú metódu na zabránenie otehotneniu.
- Najvhodnejší spôsob antikoncepcie prediskutujte so svojím lekárom.
- Vracanie a/alebo hnačka alebo iné poruchy tráviaceho traktu môžu ovplyvniť vstrebávanie hormonálnej antikoncepcie, užíwanej ústami, ako sú napríklad antikoncepčné tablety, a môžu znížiť jej účinnosť. Preto ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, poraďte sa so svojím lekárom, aby ste prediskutovali alternatívnu vhodnejšiu antikoncepčnú metódu.
- Ak počas liečby liekom Ofev otehotníte alebo ak si myslíte, že ste tehotná, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Dojčenie

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Ofev obsahuje sójový lecitín.

Ak ste alergický na sóju alebo arašidy, tento liek neužívajte (pozri časť 2, pod „Neužívajte Ofev“).

3. Ako užívať Ofev

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

Kapsuly užívajte dvakrát denne každý deň s odstupom približne 12 hodín približne v rovnakom čase, napríklad jednu kapsulu ráno a jednu kapsulu večer. Tým sa zabezpečí, že vo vašom krvnom obehú sa bude udržiavať stabilné množstvo nintedanibu. Kapsuly prehĺtajte zapíjané vodou vcelku, nežujte ich. Odporúča sa, aby ste kapsuly užívali s jedlom, t. j. počas jedla, prípadne bezprostredne pred ním alebo po ňom. Kapsulu neotvárajte ani nedrvté (pozri časť 5, pod „Ako uchovávať Ofev“). Na uľahčenie prehĺtania môžete užívať kapsuly s malým množstvom (jedna čajová lyžička) mäkkého jedla, studeného alebo izbovej teploty, ako je jablkové pyré alebo čokoládový pudíng. Kapsulu ihneď prehltnite a nerozžujte ju, aby sa zaistilo, že zostane celá.

Dospelí

Odporúčaná dávka je jedna kapsula 150 mg dvakrát denne (celkovo 300 mg denne).

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

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

Váš lekár môže odporúčanú dávku znížiť na dvakrát 100 mg denne (celkovo 200 mg denne).

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

Použitie u detí a dospievajúcich

Odporúčaná dávka závisí od telesnej hmotnosti pacienta.

Povedzte svojmu lekárovi, ak telesná hmotnosť pacienta kedykoľvek počas liečby klesne pod 13,5 kg.

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte problémy s pečeňou.

Váš lekár určí správnu dávku. Váš lekár môže v priebehu liečby dávku upraviť.

Ak odporúčanú dennú dávku kapsúl Ofev neznášate (pozri možné vedľajšie účinky v časti 4), váš lekár môže dennú dávku lieku Ofev znížiť.

Dávku neznižujte ani liečbu neukončujte sami bez toho, aby ste sa najskôr neporadili so svojím lekárom.

Dávkovanie kapsúl Ofev u detí a dospievajúcich na základe telesnej hmotnosti:

Rozsah telesnej hmotnosti v kilogramoch (kg)	Dávka lieku Ofev v miligramoch (mg)
13,5-22,9 kg	50 mg (dve 25 mg kapsuly) dvakrát denne
23,0-33,4 kg	75 mg (tri 25 mg kapsuly) dvakrát denne
33,5-57,4 kg	100 mg (jedna 100 mg kapsula alebo štyri 25 mg kapsuly) dvakrát denne
57,5 kg a viac	150 mg (jedna 150 mg kapsula alebo šesť 25 mg kapsúl) dvakrát denne

Ak užijete viac lieku Ofev, ako máte

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Ofev

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

Ak prestanete užívať Ofev

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

Hnačka (*veľmi častá, môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb*):

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

Počas liečby týmto liekom boli pozorované ďalšie nasledujúce vedľajšie účinky.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára.

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)***Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)***

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

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

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

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

- pankreatitída (zápal pankreasu),
- zápal hrubého čreva,
- závažné problémy s pečeňou,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia),
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- svrbenie,
- srdcový infarkt,
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria).

Neznáme (z dostupných údajov)

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- ochorenie mozgu s príznakmi ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie).

Iné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) s progresívnym fenotypom

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

- nevoľnosť,
- vracanie,
- strata chuti do jedla,
- bolesť v dolnej časti trupu (brucha),
- abnormálne výsledky pečeňových testov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- pokles telesnej hmotnosti,
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- krvácanie,
- závažné problémy s pečeňou,
- vyrážka,
- bolesť hlavy.

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

- pankreatitída (zápal pankreasu),
- zápal hrubého čreva,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- svrbenie,
- srdcový infarkt,
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria).

Neznáme (z dostupných údajov)

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- ochorenie mozgu s príznakmi ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie).

Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD)

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

- nevoľnosť,
- vracanie,
- bolesť v dolnej časti tela (brucha),
- abnormálne výsledky pečeňových testov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- krvácanie,
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- strata chuti do jedla,
- strata telesnej hmotnosti,
- bolesť hlavy.

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

- zápal hrubého čreva,
- závažné problémy s pečeňou,
- zlyhanie obličiek,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia),
- vyrážka,
- svrbenie.

Neznáme (z dostupných údajov)

- srdcový infarkt,
- pankreatitída (zápal pankreasu),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria),
- ochorenie mozgu s príznakmi ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie).

Fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) u detí a dospelých

Vedľajšie účinky u detí a dospelých boli podobné ako vedľajšie účinky u dospelých pacientov. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Ofev

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Ofev uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Blister: Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Fľaša: Fľašu udržiavajte dôkladne uzatvorenú na ochranu pred vlhkosťou.

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

Ak ste prišli do kontaktu s obsahom kapsuly, ihneď si umyte ruky veľkým množstvom vody (pozri časť 3, „Ako užívať Ofev“).

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ofev obsahuje

- Liečivo je nintedanib. Každá kapsula obsahuje 25 mg nintedanibu (ako esilátu).

- Ďalšie zložky sú:
- Náplň kapsuly: triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, tvrdý tuk, sójový lecitín (E322) (pozri časť 2, pod „neužívajte Ofev“)
- Obal kapsuly: želatína, glycerol (85 %), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172)
- Tlačiarenská farba: šelak, čierny oxid železitý (E172), propylénglykol (E1520)

Ako vyzerá Ofev a obsah balenia

Ofev 25 mg kapsuly sú nepriehľadné, oválne, mäkké želatínové kapsuly oranžovej farby (veľkosti pribl. 8 × 5 mm), ktoré majú na jednej strane vytlačené čiernou farbou číslo „25“.

K dispozícii sú štyri veľkosti balenia Ofev 25 mg kapsuly:

- 60 × 1 mäkká kapsula v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky
- 60 mäkkých kapsúl v plastovej fľaši so skrutkovacím viečkom
- 120 mäkkých kapsúl v plastovej fľaši so skrutkovacím viečkom
- 180 mäkkých kapsúl v plastovej fľaši so skrutkovacím viečkom

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Boehringer Ingelheim France
 100-104 Avenue de France
 75013 Paríž
 Francúzsko

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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

Písomná informácia pre používateľa

Ofev 100 mg mäkké kapsuly nintedanib

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Ofev a na čo sa používa

Ofev obsahuje liečivo nintedanib, liek patriaci do triedy takzvaných inhibítorov tyrozínkináz, a používa sa na liečbu nasledujúcich ochorení.

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) u dospelých

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

Iné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) s progresívnym fenotypom u dospelých

Okrem IPF existujú iné ochorenia, pri ktorých tkanivo vo vašich pľúcach časom zhrubne, stuhne alebo sa zjazví (pľúcna fibróza) a jeho stav sa zhoršuje (progresívny fenotyp). Príklady týchto ochorení sú pneumonitída z precitlivenosti, autoimunitné ILD (napr. ILD spojené s reumatickou artritídou), idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia, neklasifikovateľná idiopatická intersticiálna pneumónia a iné ILD. Ofev pomáha obmedzovať ďalšie zjazvenie a stuhnutie pľúc.

Klinicky významné, progresívne fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov

U pacientov s detskou intersticiálnou pľúcnou chorobou (chILD) sa môže vyskytnúť pľúcna fibróza. V takomto prípade dochádza u detí a dospievajúcich v priebehu času k hrubnutiu tkaniva v pľúcach, jeho tuhnutiu a zjazveniu. Ofev pomáha znižovať ďalšie zjazvenie a stuhnutie pľúc.

Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších

Systémová skleróza (SSc), tiež známa ako sklerodermia (a juvenilná systémová skleróza u detí a dospievajúcich), je zriedkavé chronické autoimúnne ochorenie, ktoré postihuje spojivové tkanivo v mnohých častiach tela. SSc spôsobuje fibrózu (zjazvenie a stuhnutie) kože a iných vnútorných orgánov, ako napríklad pľúc. Keď sú pľúca postihnuté fibrózou, nazýva sa to intersticiálna pľúcna choroba (ILD) a preto sa toto ochorenie nazýva SSc-ILD. Fibróza v pľúcach znižuje schopnosť prenosu kyslíka do krvného obehu a kapacita dýchania je znížená. Ofev pomáha znižovať ďalšie

zjazvenie a stuhnutie v pľúcach.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ofev

Neužívajte Ofev

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

Upozornenia a opatrenia

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

- ak máte alebo ste mali problémy s pečeňou;
- ak máte alebo ste mali problémy s obličkami alebo ak u vás bola zistená vysoká hladina bielkovín v moči;
- ak máte alebo ste mali problémy s krvácaním;
- ak užívate lieky na riedenie krvi (napr. warfarín, fenprokumón alebo heparín) na zabránenie zrážanlivosti krvi;
- ak užívate pirfenidón, pretože to môže zvýšiť riziko výskytu hnačky, nevoľnosti, vracania a problémov s pečeňou;
- ak máte alebo ste mali problémy so srdcom (napr. srdcový infarkt);
- ak ste v poslednej dobe podstúpili chirurgický zákrok. Nintedanib môže u vás ovplyvňovať spôsob hojenia rán. Ak podstupujete chirurgický zákrok, liečba liekom Ofev sa preto zvyčajne na určitú dobu ukončí. Váš lekár rozhodne, kedy bude liečba týmto liekom obnovená;
- ak máte vysoký krvný tlak;
- ak máte neobvykle vysoký krvný tlak v pľúcnych cievach (pľúcna hypertenzia);
- ak máte alebo ste mali aneuryzmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlínu v stene krvnej cievy.

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

Pri užívaní tohto lieku sa okamžite obráťte na svojho lekára,

- ak sa u vás vyskytne hnačka. Včasná liečba hnačky je dôležitá (pozri časť 4, „Možné vedľajšie účinky“);
- ak vraciate alebo pociťujete nevoľnosť;
- ak sa u vás vyskytnú nevysvetliteľné príznaky, ako je žltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka), tmavý alebo hnedý moč (farby čaju), bolesť v pravej hornej časti brucha, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne alebo pocit únavy. Môže ísť o príznaky závažných problémov s pečeňou;
- ak sa u vás vyskytne silná bolesť v oblasti žalúdka, horúčka, zimnica, nevoľnosť, vracanie alebo pocit stuhnutosti brucha alebo nadúvanie, pretože to môžu byť príznaky prederavenia čreva („perforácia tráviaceho traktu“). Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali žalúdočné vredy alebo divertikulárnu chorobu, alebo ak ste súbežne liečený protizápalovými liekmi (NSAID) (používané na liečbu bolesti alebo opuchu) alebo steroidmi (používané pri zápaloch a alergiách), pretože to môže toto riziko zvýšiť;
- ak sa u vás vyskytne kombinácia silnej bolesti alebo kŕčov v oblasti žalúdka, červená krv v stolici alebo hnačka, pretože to môžu byť príznaky zápalu čreva spôsobeného nedostatočným prekrvením;
- ak sa u vás vyskytne bolesť, opuch, začervenanie, teplo v končatine, pretože to môžu byť príznaky krvnej zrazeniny v niektorej zo žíl (typ krvnej cievy);
- ak sa u vás vyskytne tlak alebo bolesť v hrudi, zvyčajne na ľavej strane tela, bolesť v krku, sánke, ramene alebo ruke, búšenie srdca, dýchavičnosť, nevoľnosť, vracanie, pretože to môžu byť príznaky srdcového infarktu;
- ak sa u vás vyskytne akékoľvek silnejšie krvácanie;
- ak sa u vás vyskytnú modriny, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť. Môže to byť prejav poškodenia krvných ciev známeho ako trombotická mikroangiopatia (TMA);

- ak sa u vás vyskytnú príznaky ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho. Môžu to byť príznaky ochorenia mozgu nazývaného syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES).

Deti a dospievajúci

Ofev nemajú užívať deti mladšie ako 6 rokov.

Váš lekár môže počas užívania tohto lieku vykonávať pravidelné zubné prehliadky aspoň každých 6 mesiacov, až kým sa vývoj zubov neukončí, a každoročne sledovať váš rast (zobrazovanie kostí).

Iné lieky a Ofev

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

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

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

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

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

Tehotenstvo

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

Pred začatím liečby liekom Ofev sa musí u vás vykonať tehotenský test aby sa potvrdilo, že nie ste tehotná. Obráťte sa na svojho lekára.

Antikoncepcia

- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia na začiatku užívania lieku Ofev, počas užívania lieku Ofev a najmenej počas 3 mesiacov po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepčnú metódu na zabránenie otehotneniu.
- Najvhodnejší spôsob antikoncepcie prediskutujte so svojím lekárom.
- Vracanie a/alebo hnačka alebo iné poruchy tráviaceho traktu môžu ovplyvniť vstrebávanie hormonálnej antikoncepcie, užíwanej ústami, ako sú napríklad antikoncepčné tablety, a môžu znížiť jej účinnosť. Preto ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, poraďte sa so svojím lekárom, aby ste prediskutovali alternatívnu vhodnejšiu antikoncepčnú metódu.
- Ak počas liečby liekom Ofev otehotníte alebo ak si myslíte, že ste tehotná, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Dojčenie

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Ofev obsahuje sójový lecitín.

Ak ste alergický na sóju alebo arašidy, tento liek neužívajte (pozri časť 2, pod „Neužívajte Ofev“).

3. Ako užívať Ofev

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

Kapsuly užívajte dvakrát denne každý deň s odstupom približne 12 hodín približne v rovnakom čase, napríklad jednu kapsulu ráno a jednu kapsulu večer. Tým sa zabezpečí, že vo vašom krvnom obehu sa bude udržiavať stabilné množstvo nintedanibu. Kapsuly prehltajte zapíjané vodou vcelku, nežujte ich. Odporúča sa, aby ste kapsuly užívali s jedlom, t. j. počas jedla, prípadne bezprostredne pred ním alebo po ňom. Kapsulu neotvárajte ani nedrvtite (pozri časť 5, pod „Ako uchovávať Ofev“).

Na uľahčenie prehltnutia môžete užívať kapsuly s malým množstvom (jedna čajová lyžička) mäkkého jedla, studeného alebo izbovej teploty, ako je jablkové pyré alebo čokoládový pudíng. Kapsulu ihneď prehltnite a nerozžujte ju, aby sa zaistilo, že zostane celá.

Dospelí

Odporúčaná dávka je jedna kapsula 100 mg dvakrát denne (celkovo 200 mg denne).

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

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

Použitie u detí a dospievajúcich

Odporúčaná dávka závisí od telesnej hmotnosti pacienta.

Povedzte svojmu lekárovi, ak telesná hmotnosť pacienta kedykoľvek počas liečby klesne pod 13,5 kg.

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte problémy s pečeňou.

Váš lekár určí správnu dávku. Váš lekár môže v priebehu liečby dávku upraviť.

Ak odporúčanú dennú dávku kapsúl Ofev neznášate (pozri možné vedľajšie účinky v časti 4), váš lekár môže dennú dávku lieku Ofev znížiť.

Dávku neznižujte ani liečbu neukončujte sami bez toho, aby ste sa najskôr neporadili so svojim lekárom.

Dávkovanie kapsúl Ofev u detí a dospievajúcich na základe telesnej hmotnosti:

Rozsah telesnej hmotnosti v kilogramoch (kg)	Dávka lieku Ofev v miligramoch (mg)
13,5 – 22,9 kg	50 mg (dve 25 mg kapsuly) dvakrát denne
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tri 25 mg kapsuly) dvakrát denne
33,5 – 57,4 kg	100 mg (jedna 100 mg kapsula alebo štyri 25 mg kapsuly) dvakrát denne
57,5 kg a viac	150 mg (jedna 150 mg kapsula alebo šesť 25 mg kapsúl) dvakrát denne

Ak užijete viac lieku Ofev, ako máte

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Ofev

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

Ak prestanete užívať Ofev

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

Hnačka (*veľmi častá, môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb*):

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

Počas liečby týmto liekom boli pozorované ďalšie nasledujúce vedľajšie účinky.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára.

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

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

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

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

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

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

- pankreatitída (zápal pankreasu),
- zápal hrubého čreva,
- závažné problémy s pečeňou,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia),
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- svrbenie,
- srdcový infarkt,
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria).

Neznáme (z dostupných údajov)

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- ochorenie mozgu s príznakmi ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie).

Iné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) s progresívnym fenotypom

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

- nevoľnosť,
- vracanie,
- strata chuti do jedla,
- bolesť v dolnej časti tela (brucha),
- abnormálne výsledky pečeňových testov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- pokles telesnej hmotnosti,
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- krvácanie,
- závažné problémy s pečeňou,
- vyrážka,
- bolesť hlavy.

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

- pankreatitída (zápal pankreasu),
- zápal hrubého čreva,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- svrbenie,
- srdcový infarkt,
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria).

Neznáme (z dostupných údajov)

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneurizmy a arteriálne disekcie),
- ochorenie mozgu s príznakmi ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie).

Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD)

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

- nevoľnosť,
- vracanie,
- bolesť v dolnej časti tela (brucha),
- abnormálne výsledky pečeňových testov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- krvácanie,
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- strata chuti do jedla,
- strata telesnej hmotnosti,
- bolesť hlavy.

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

- zápal hrubého čreva,
- závažné problémy s pečeňou,
- zlyhanie obličiek,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia),
- vyrážka,

- svrbenie.

Neznáme (z dostupných údajov)

- srdcový infarkt,
- pankreatitída (zápal pankreasu),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria),
- ochorenie mozgu s príznakmi ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie).

Fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) u detí a dospelých

Vedľajšie účinky u detí a dospelých boli podobné ako vedľajšie účinky u dospelých pacientov. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Ofev

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Ofev uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.
Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Ak ste prišli do kontaktu s obsahom kapsuly, ihneď si umyte ruky veľkým množstvom vody (pozri časť 3, „Ako užívať Ofev“).

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ofev obsahuje

- Liečivo je nintedanib. Každá kapsula obsahuje 100 mg nintedanibu (ako esilátu).
- Ďalšie zložky sú:

Náplň kapsuly:	triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, tvrdý tuk, sójový lecitín (E322) (pozri časť 2, pod „Neužívajte Ofev“)
Obal kapsuly:	želatína, glycerol (85 %), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Ofev a obsah balenia

Ofev 100 mg kapsuly sú nepriehľadné, pozdĺžne, mäkké želatínové kapsuly broskyňovej farby (veľkosti pribl. 16×6 mm), ktoré sú na jednej strane označené symbolom spoločnosti Boehringer Ingelheim a číslom „100“.

K dispozícii sú dve veľkosti balenia Ofev 100 mg kapsuly:

- 30 × 1 mäkká kapsula v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky
- 60 × 1 mäkká kapsula v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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

Písomná informácia pre používateľa

Ofev 150 mg mäkké kapsuly nintedanib

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Ofev a na čo sa používa

Ofev obsahuje liečivo nintedanib, liek patriaci do triedy takzvaných inhibítorov tyrozínkináz, a používa sa na liečbu nasledujúcich ochorení.

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF) u dospelých

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

Iné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) s progresívnym fenotypom u dospelých

Okrem IPF existujú iné ochorenia, pri ktorých tkanivo vo vašich pľúcach časom zhrubne, stuhne alebo sa zjazví (pľúcna fibróza) a jeho stav sa zhoršuje (progresívny fenotyp). Príklady týchto ochorení sú pneumonitída z precitlivenosti, autoimunitné ILD (napr. ILD spojené s reumatickou artritídou), idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia, neklasifikovateľná idiopatická intersticiálna pneumónia a iné ILD. Ofev pomáha obmedzovať ďalšie zjazvenie a stuhnutie pľúc.

Klinicky významné, progresívne fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) u detí a dospievajúcich vo veku 6 až 17 rokov

U pacientov s detskou intersticiálnou pľúcnou chorobou (chILD) sa môže vyskytnúť pľúcna fibróza. V takomto prípade dochádza u detí a dospievajúcich v priebehu času k hrubnutiu tkaniva v pľúcach, jeho tuhnutiu a zjazveniu. Ofev pomáha znižovať ďalšie zjazvenie a stuhnutie pľúc.

Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD) u dospelých, dospievajúcich a detí vo veku 6 rokov a starších

Systémová skleróza (SSc), tiež známa ako sklerodermia (a juvenilná systémová skleróza u detí a dospievajúcich), je zriedkavé chronické autoimúnne ochorenie, ktoré postihuje spojivové tkanivo v mnohých častiach tela. SSc spôsobuje fibrózu (zjazvenie a stuhnutie) kože a iných vnútorných orgánov, ako napríklad pľúc. Keď sú pľúca postihnuté fibrózou, nazýva sa to intersticiálna pľúcna choroba (ILD) a preto sa toto ochorenie nazýva SSc-ILD. Fibróza v pľúcach znižuje schopnosť prenosu kyslíka do krvného obehu a kapacita dýchania je znížená. Ofev pomáha znižovať ďalšie

zjazvenie a stuhnutie v pľúcach.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ofev

Neužívajte Ofev

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

Upozornenia a opatrenia

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

- ak máte alebo ste mali problémy s pečenosťou;
- ak máte alebo ste mali problémy s obličkami alebo ak u vás bola zistená vysoká hladina bielkovín v moči;
- ak máte alebo ste mali problémy s krvácaním;
- ak užívate lieky na riedenie krvi (napr. warfarín, fenprokumón alebo heparín) na zabránenie zrážanlivosti krvi;
- ak užívate pirfenidón, pretože to môže zvýšiť riziko výskytu hnačky, nevoľnosti, vracania a problémov s pečenosťou;
- ak máte alebo ste mali problémy so srdcom (napr. srdcový infarkt);
- ak ste v poslednej dobe podstúpili chirurgický zákrok. Nintedanib môže u vás ovplyvňovať spôsob hojenia rán. Ak podstupujete chirurgický zákrok, liečba liekom Ofev sa preto zvyčajne na určitú dobu ukončí. Váš lekár rozhodne, kedy bude liečba týmto liekom obnovená;
- ak máte vysoký krvný tlak;
- ak máte neobvykle vysoký krvný tlak v pľúcnych cievach (pľúcna hypertenzia);
- ak máte alebo ste mali aneuryzmu (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) alebo trhlínu v stene krvnej cievy.

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

Pri užívaní tohto lieku sa okamžite obráťte na svojho lekára,

- ak sa u vás vyskytne hnačka. Včasná liečba hnačky je dôležitá (pozri časť 4, „Možné vedľajšie účinky“);
- ak vraciate alebo pociťujete nevoľnosť;
- ak sa u vás vyskytnú nevysvetliteľné príznaky, ako je žltnutie kože alebo očných bielok (žltáčka), tmavý alebo hnedý moč (farby čaju), bolesť v pravej hornej časti brucha, krvácanie alebo ľahšia tvorba modrín ako zvyčajne alebo pocit únavy. Môže ísť o príznaky závažných problémov s pečenosťou;
- ak sa u vás vyskytne silná bolesť v oblasti žalúdka, horúčka, zimnica, nevoľnosť, vracanie alebo pocit stuhnutosti brucha alebo nadúvanie, pretože to môžu byť príznaky prederavenia čreva („perforácia tráviaceho traktu“). Tiež povedzte svojmu lekárovi, ak ste v minulosti mali žalúdočné vredy alebo divertikulárnu chorobu, alebo ak ste súbežne liečení protizápalovými liekmi (NSAID) (používané na liečbu bolesti alebo opuchu) alebo steroidmi (používané pri zápaloch a alergiách), pretože to môže toto riziko zvýšiť;
- ak sa u vás vyskytne kombinácia silnej bolesti alebo kŕčov v oblasti žalúdka, červená krv v stolici alebo hnačka, pretože to môžu byť príznaky zápalu čreva spôsobeného nedostatočným prekrvením;
- ak sa u vás vyskytne bolesť, opuch, začervenanie, teplo v končatine, pretože to môžu byť príznaky krvnej zrazeniny v niektorej zo žíl (typ krvnej cievy);
- ak sa u vás vyskytne tlak alebo bolesť v hrudi, zvyčajne na ľavej strane tela, bolesť v krku, sánke, ramene alebo ruke, búšenie srdca, dýchavičnosť, nevoľnosť, vracanie, pretože to môžu byť príznaky srdcového infarktu;
- ak sa u vás vyskytne akékoľvek silnejšie krvácanie;
- ak sa u vás vyskytnú modriny, krvácanie, horúčka, únava a zmätenosť. Môže to byť prejav

- poškodenia krvných ciev známeho ako trombotická mikroangiopatia (TMA);
- ak sa u vás vyskytnú príznaky ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho. Môžu to byť príznaky ochorenia mozgu nazývaného syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie (PRES).

Deti a dospievajúci

Ofev nemajú užívať deti mladšie ako 6 rokov.

Váš lekár môže počas užívania tohto lieku vykonávať pravidelné zubné prehliadky aspoň každých 6 mesiacov, až kým sa vývoj zubov neukončí, a každoročne sledovať váš rast (zobrazovanie kostí).

Iné lieky a Ofev

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

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

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

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

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

Tehotenstvo

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

Pred začatím liečby liekom Ofev sa musí u vás vykonať tehotenský test aby sa potvrdilo, že nie ste tehotná. Obráťte sa na svojho lekára.

Antikoncepcia

- Ženy, ktoré môžu otehotnieť, musia na začiatku užívania lieku Ofev, počas užívania lieku Ofev a najmenej počas 3 mesiacov po ukončení liečby používať vysoko účinnú antikoncepčnú metódu na zabránenie otehotneniu.
- Najvhodnejší spôsob antikoncepcie prediskutujte so svojím lekárom.
- Vracanie a/alebo hnačka alebo iné poruchy tráviaceho traktu môžu ovplyvniť vstrebávanie hormonálnej antikoncepcie, užíwanej ústami, ako sú napríklad antikoncepčné tablety, a môžu znížiť jej účinnosť. Preto ak sa u vás vyskytnú tieto príznaky, poraďte sa so svojím lekárom, aby ste prediskutovali alternatívnu vhodnejšiu antikoncepčnú metódu.
- Ak počas liečby liekom Ofev otehotniete alebo ak si myslíte, že ste tehotná, okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Dojčenie

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Ofev obsahuje sójový lecitín.

Ak ste alergický na sóju alebo arašidy, tento liek neužívajte (pozri časť 2, pod „Neužívajte Ofev“).

3. Ako užívať Ofev

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

Kapsuly užívajte dvakrát denne každý deň s odstupom približne 12 hodín približne v rovnakom čase, napríklad jednu kapsulu ráno a jednu kapsulu večer. Tým sa zabezpečí, že vo vašom krvnom obehu sa bude udržiavať stabilné množstvo nintedanibu. Kapsuly prehĺtajte zapíjané vodou vcelku, nežujete ich. Odporúča sa, aby ste kapsuly užívali s jedlom, t. j. počas jedla, prípadne bezprostredne pred ním alebo po ňom. Kapsulu neotvárajte ani nedrvte (pozri časť 5, pod „Ako uchovávať Ofev“). Na uľahčenie prehĺtania môžete užívať kapsuly s malým množstvom (jedna čajová lyžička) mäkkého jedla, studeného alebo izbovej teploty, ako je jablkové pyré alebo čokoládový puding. Kapsulu ihneď prehltnite a nerozžújate ju, aby sa zaistilo, že zostane celá.

Dospelí

Odporúčaná dávka je jedna kapsula 150 mg dvakrát denne (celkovo 300 mg denne).

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

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

Váš lekár môže odporúčanú dávku znížiť na dvakrát 100 mg denne (celkovo 200 mg denne).

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

Použitie u detí a dospievajúcich

Odporúčaná dávka závisí od telesnej hmotnosti pacienta.

Povedzte svojmu lekárovi, ak telesná hmotnosť pacienta kedykoľvek počas liečby klesne pod 13,5 kg.

Povedzte svojmu lekárovi, ak máte problémy s pečeňou.

Váš lekár určí správnu dávku. Váš lekár môže v priebehu liečby dávku upraviť.

Ak odporúčanú dennú dávku kapsúl Ofev neznášate (pozri možné vedľajšie účinky v časti 4), váš lekár môže dennú dávku lieku Ofev znížiť.

Dávku neznižujte ani liečbu neukončujte sami bez toho, aby ste sa najskôr neporadili so svojím lekárom.

Dávkovanie kapsúl Ofev u detí a dospievajúcich na základe telesnej hmotnosti:

Rozsah telesnej hmotnosti v kilogramoch (kg)	Dávka lieku Ofev v miligramoch (mg)
13,5 – 22,9 kg	50 mg (dve 25 mg kapsuly) dvakrát denne
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tri 25 mg kapsuly) dvakrát denne
33,5 – 57,4 kg	100 mg (jedna 100 mg kapsula alebo štyri 25 mg kapsuly) dvakrát denne
57,5 kg a viac	150 mg (jedna 150 mg kapsula alebo šesť 25 mg kapsúl) dvakrát denne

Ak užijete viac lieku Ofev, ako máte

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Ofev

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

Ak prestanete užívať Ofev

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

Hnačka (*veľmi častá, môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb*):

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

Počas liečby týmto liekom boli pozorované ďalšie nasledujúce vedľajšie účinky.

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára.

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)***Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)***

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

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

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

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

- pankreatitída (zápal pankreasu),
- zápal hrubého čreva,
- závažné problémy s pečeňou,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia),
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- svrbenie,
- srdcový infarkt,
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria).

Neznáme (z dostupných údajov)

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- ochorenie mozgu s príznakmi ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie).

Iné chronické fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) s progresívnym fenotypom

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

- nevoľnosť,
- vracanie,
- strata chuti do jedla,
- bolesť v dolnej časti tela (brucha),
- abnormálne výsledky pečeňových testov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- pokles telesnej hmotnosti,
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- krvácanie,
- závažné problémy s pečeňou,
- vyrážka,
- bolesť hlavy.

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

- pankreatitída (zápal pankreasu),
- zápal hrubého čreva,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopénia),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- svrbenie,
- srdcový infarkt,
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria).

Neznáme (z dostupných údajov)

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- ochorenie mozgu s príznakmi ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie).

Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD)

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

- nevoľnosť,
- vracanie,
- bolesť v dolnej časti tela (brucha),
- abnormálne výsledky pečeňových testov.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- krvácanie,
- vysoký krvný tlak (hypertenzia),
- strata chuti do jedla,
- strata telesnej hmotnosti,
- bolesť hlavy.

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

- zápal hrubého čreva,
- závažné problémy s pečeňou,
- zlyhanie obličiek,
- nízky počet krvných doštičiek (trombocytopenia),
- vyrážka,
- svrbenie.

Neznáme (z dostupných údajov)

- srdcový infarkt,
- pankreatitída (zápal pankreasu),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria),
- ochorenie mozgu s príznakmi ako bolesť hlavy, zmeny videnia, zmätenosť, záchvat alebo iné neurologické poruchy ako slabosť rúk alebo nôh, s vysokým krvným tlakom alebo bez neho (syndróm posteriórnej reverzibilnej encefalopatie).

Fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) u detí a dospelých

Vedľajšie účinky u detí a dospelých boli podobné ako vedľajšie účinky u dospelých pacientov. Ak sa u vás vyskytnú akékoľvek vedľajšie účinky, obráťte sa na svojho lekára.

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Ofev

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Ofev uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

Ak ste prišli do kontaktu s obsahom kapsuly, ihneď si umyte ruky veľkým množstvom vody (pozri časť 3, „Ako užívať Ofev“).

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ofev obsahuje

- Liečivo je nintedanib. Každá kapsula obsahuje 150 mg nintedanibu (ako esilátu).
- Ďalšie zložky sú:

Náplň kapsuly: triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, tvrdý tuk, sójový lecitín (E322)
(pozri časť 2, pod „Neužívajte Ofev“)
Obal kapsuly: želatína, glycerol (85 %), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Ofev a obsah balenia

Ofev 150 mg kapsuly sú nepriehľadné, pozdĺžne, mäkké želatínové kapsuly hnedej farby (veľkosti pribl. 18 × 7 mm), ktoré sú na jednej strane označené symbolom spoločnosti Boehringer Ingelheim a číslom „150“.

K dispozícii sú dve veľkosti balenia Ofev 150 mg kapsuly:

- 30 × 1 mäkká kapsula v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky
- 60 × 1 mäkká kapsula v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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