

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Ofev 25 mg mehke kapsule
Ofev 100 mg mehke kapsule
Ofev 150 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ofev 25 mg mehke kapsule

Ena mehka kapsula vsebuje 25 mg nintedaniba (v obliki esilata).

Pomožna snov z znanim učinkom

Ena 25 mg mehka kapsula vsebuje 0,3 mg sojinega lecitina.

Ofev 100 mg mehke kapsule

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

Pomožna snov z znanim učinkom

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

Ofev 150 mg mehke kapsule

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

Pomožna snov z znanim učinkom

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula (kapsula)

Ofev 25 mg mehke kapsule

Zdravilo Ofev 25 mg mehke kapsule so neprozorne in ovalne želatinske kapsule oranžne barve (približno 8 × 5 mm), ki imajo na eni strani v črni barvi natisnjeno številko "25".

Ofev 100 mg mehke kapsule

Zdravilo Ofev 100 mg mehke kapsule so neprozorne in podolgovate želatinske kapsule v barvi breskve (približno 16 × 6 mm), ki imajo na eni strani oznako podjetja Boehringer Ingelheim in številko "100".

Ofev 150 mg mehke kapsule

Zdravilo Ofev 150 mg mehke kapsule so neprozorne in podolgovate želatinske kapsule rjave barve (približno 18 × 7 mm), ki imajo na eni strani oznako podjetja Boehringer Ingelheim in številko "150".

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

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

Zdravilo Ofev je indicirano tudi za zdravljenje odraslih bolnikov z drugimi kroničnimi fibrozirajočimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi (IPB) s progresivnim fenotipom (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo Ofev je indicirano pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, za zdravljenje klinično pomembne progresivne fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (IPB) (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Zdravilo Ofev je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov, mladostnikov in otrok, starih 6 let in več, z intersticijsko pljučno boleznijo, povezano s sistemsko sklerozo (SSc-IPB).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

Pediatrični bolniki: zdravljenje se lahko uvede šele po vključitvi interdisciplinarnega tima (zdravniki, radiologi, patologi), ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (IPB).

Odmerjanje

Odrasli

- idiopatska pljučna fibroza (IPF)
- druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (IPB) s progresivnim fenotipom
- intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-IPB)

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

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

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

Prilagajanja odmerka

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

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

V primeru prekinitev zaradi zvišanja vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST) ali alanin aminotransferaze (ALT) na $> 3 \times$ zgornjo mejo normalnih vrednosti (ZMN), se lahko zdravljenje z zdravilom Ofev po vrnitvi vrednosti aminotransferaz na izhodiščno raven nadaljuje z zmanjšanim odmerkom (100 mg dvakrat na dan pri odraslih bolnikih), nato pa se lahko poveča na polni odmerek (150 mg dvakrat na dan pri odraslih bolnikih) (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Posebna priporočila za zmanjšanje odmerka zaradi obvladovanja neželenih učinkov pri pediatrični populaciji so navedena v preglednici 1.

Otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let

- zdravljenje klinično pomembne progresivne fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (IPB)
- zdravljenje intersticijske pljučne bolezni, povezane s sistemsko sklerozo (SSc-IPB)

Redno je treba spremljati rast, pri bolnikih z odprtimi epifizami pa se priporoča ocena sprememb

epifizne rastne plošče z vsakoletnim slikanjem kosti. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki poslabšanja rasti ali spremembe epifizne rastne plošče, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Redno je treba opravljati zobozdravstveni pregled ustne votline vsaj vsakih 6 mesecev, dokler se ne zaključi razvoj zobovja (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Priporočeni odmerek zdravila Ofev za pediatrične bolnike, stare od 6 do 17 let, je odvisen od telesne mase bolnika in se daje dvakrat na dan, približno na 12 ur (glejte preglednico 1). Odmerek je treba med zdravljenjem prilagajati glede na telesno maso.

Preglednica 1: Odmerek zdravila Ofev in priporočila za zmanjšani odmerek zdravila Ofev v miligramih (mg) glede na telesno maso v kilogramih (kg) pri pediatričnih bolnikih, starih od 6 do 17 let

Razpon telesne mase	Odmerek zdravila Ofev	Zmanjšani odmerek zdravila Ofev*
13,5**–22,9 kg	50 mg (dve 25-mg kapsuli) dvakrat na dan	25 mg (ena 25-mg kapsula) dvakrat na dan
23,0–33,4 kg	75 mg (tri 25-mg kapsule) dvakrat na dan	50 mg (dve 25-mg kapsuli) dvakrat na dan
33,5–57,4 kg	100 mg (ena 100-mg kapsula ali štiri 25-mg kapsule) dvakrat na dan	75 mg (tri 25-mg kapsule) dvakrat na dan
57,5 kg in več	150 mg (ena 150-mg kapsula ali šest 25-mg kapsul) dvakrat na dan	100 mg (ena 100-mg kapsula ali štiri 25-mg kapsule) dvakrat na dan
* Zmanjšani odmerek se priporoča pri otrocih in mladostnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) in za obvladovanje neželenih učinkov pri pediatrični populaciji. Za več informacij o obvladovanju neželenih učinkov zdravila glejte zgoraj.		
** Telesna masa, manjša od 13,5 kg: Zdravljenje je treba prekiniti, če bolnikova telesna masa pade pod 13,5 kg.		

Posebne populacije

Starejši bolniki (≥ 65 let)

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

Ledvična okvara

Odraslim in pediatričnim bolnikom z blago do zmerno ledvično okvaro začetnega odmerka ni treba prilagajati. Varnosti, učinkovitosti in farmakokinetike nintedaniba pri odraslih in pediatričnih bolnikih s hudo ledvično okvaro (očistek kreatinina < 30 ml/min) niso proučevali.

Jetrna okvara

Pri odraslih bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) je priporočeni odmerek zdravila Ofev 100 mg dvakrat dnevno na približno 12 ur. Pri pediatričnih bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) se priporoča zmanjšani začetni odmerek (glejte preglednico 1). Pri odraslih in pediatričnih bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) je treba razmisliti o začasni prekinitvi ali ukinitvi zdravljenja zaradi obvladovanja neželenih učinkov.

Varnosti in učinkovitosti nintedaniba niso proučili pri odraslih in pediatričnih bolnikih z jetrno okvaro, razvrščeno kot B ali C po Child Pughovi lestvici. Zdravljenja odraslih in pediatričnih bolnikov z

zmerno (Child Pugh B) in hudo (Child Pugh C) jetrno okvaro z zdravilom Ofev se ne priporoča (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnosti in učinkovitosti nintedaniba niso proučili pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 6 let, zato se zdravljenja z nintedanibom pri otrocih, mlajših od 6 let, ne priporoča. Nintedaniba niso preučevali pri bolnikih s telesno maso pod 13,5 kg in zato pri tej populaciji ni priporočljiv (glejte poglavje 5.1).

Način uporabe

Zdravilo Ofev je namenjeno peroralni uporabi. Kapsule je treba zaužiti s hrano, pogoltniti cele z vodo; ne sme se jih žvečiti. Kapsule se ne sme odpreti ali drobiti (glejte poglavje 6.6). Kapsule zdravila Ofev se lahko vzame z majhno količino (eno čajno žličko) mehke hrane, ki je hladna ali ima sobno temperaturo, na primer s čežano ali čokoladnim pudingom, in jih je treba takoj pogoltniti, brez žvečenja, da ostanejo cele.

4.3 Kontraindikacije

- Nosečnost (glejte poglavje 4.6).
- Preobčutljivost na nintedanib, arašide ali sojo ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Bolezni prebavil

Driska

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

V obdobju trženja zdravila so poročali o resnih primerih driske s posledično dehidracijo in elektrolitskimi motnjami. Bolnike je treba zdraviti takoj, ko se pojavijo prvi znaki, in sicer z ustrezno hidracijo in zdravili proti driski, npr. loperamidom, včasih je treba zmanjšati odmerek ali zdravljenje prekiniti. Zdravljenje lahko nadaljujete z zmanjšanim odmerkom ali s polnim odmerkom (glejte poglavje 4.2). Pri trdovratni hudi driski, ki se na simptomatsko zdravljenje ne odziva, je treba zdravljenje z zdravilom Ofev ukiniti.

Navzea in bruhanje

Pogosta neželena učinka prebavil sta bila navzea in bruhanje (glejte poglavje 4.8). Pri večini bolnikov z navzeo in bruhanjem je bil dogodek blag do zmeren. V kliničnih preskušanjih so zaradi navzee ukiniteli zdravljenje z zdravilom Ofev pri do 2,1 % bolnikov, zaradi bruhanja pa so zdravljenje z zdravilom Ofev prekinili pri do 1,4 % bolnikov.

Pri trdovratnih simptomih, ki kljub podporni oskrbi ne izginejo (vključno z zdravljenjem z antiemetiki), je morda treba odmerek zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Zdravljenje se lahko nadaljuje z zmanjšanim odmerkom ali s polnim odmerkom (glejte poglavje 4.2, Prilagajanje odmerka). Pri trdovratnih simptomih je treba zdravljenje z zdravilom Ofev ukiniti.

Delovanje jeter

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

Pri zdravljenju z nintedanibom so opazili okvare jeter, povzročene z zdravilom, vključno s hudo okvaro jeter s smrtnim izidom. Večina jetrnih dogodkov se je pojavila v prvih treh mesecih zdravljenja. Zato je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Ofev in v prvem mesecu zdravljenja

določiti raven jetrnih aminotransferaz in bilirubina. Bolnike je treba v naslednjih dveh mesecih zdravljenja spremljati v rednih intervalih, nato pa periodično, npr. ob vsakem obisku bolnika ali kot je klinično indicirano.

Zvišanja vrednosti jetrnih encimov (ALT, AST, alkalne-fosfataze v krvi (ALKP) in gama-glutamiltransferaze (GGT), glejte poglavje 4.8) in bilirubina so bila v večini primerov reverzibilna po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi uporabe. Če so izmerjene vrednosti aminotransferaz (AST ali ALT) $> 3 \times \text{ZMN}$, se priporoča zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja z zdravilom Ofev, bolnika pa je treba natančno spremljati. Ko se aminotransferaze vrnejo na izhodiščne vrednosti, se lahko zdravljenje z zdravilom Ofev nadaljuje s polnim odmerkom ali z zmanjšanim odmerkom, nato pa postopoma zvišuje do polnega odmerka (glejte poglavje 4.2, Prilagajanje odmerka). Če so zvišane vrednosti jetrnih testov povezane s kliničnimi znaki ali simptomi okvare jeter, npr. z zlatenico, je treba zdravljenje z zdravilom Ofev trajno ukiniti. Raziskati je treba alternativne vzroke za zvišanje vrednosti jetrnih encimov.

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

Delovanje ledvic

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

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

Krvavitve

Zaviranje receptorja žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGFR – vascular endothelial growth factor receptor) lahko poveča tveganje za krvavitve.

Bolniki z znanim tveganjem za krvavitve, vključno z bolniki z dedno nagnjenostjo h krvavitvam ali tisti, ki so pred začetkom zdravljenja z zdravilom prejeli polne odmerke antikoagulantov, niso bili vključeni v klinična preskušanja. V obdobju trženja zdravila so poročali o neresnih in resnih krvavitvah, od katerih je bilo nekaj s smrtnim izidom (vključno pri bolnikih, ki niso zdravljeni z antikoagulantami, in tistih, ki so zdravljeni z antikoagulantami ali drugimi zdravili, ki bi lahko povzročili krvavitve). Zato se lahko ti bolniki z zdravilom Ofev zdravijo le, če so pričakovane koristi večje od možnih tveganj.

Arterijski trombembolični dogodki

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

Pri zdravljenju bolnikov z večjim srčno-žilnim tveganjem, vključno z znano koronarno arterijsko boleznijo, je potrebna previdnost. Če se pri njih pojavijo znaki ali simptomi akutne miokardne ishemije, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Anevrizme in disekcije arterij

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

Venska trombembolija

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

Predrtje prebavil in ishemični kolitis

V kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih je bila pogostnost bolnikov s predrtjem do 0,3 % tako v preizkusni kot tudi v kontrolni skupini. Zaradi mehanizma delovanja nintedaniba je lahko pri bolnikih tveganje za predrtja prebavil večje. V obdobju trženja zdravila so poročali o primerih predrtja prebavil in primerih ishemičnega kolitisa, od katerih jih je bilo nekaj s smrtnim izidom. Posebno pozornost je treba nameniti zdravljenju bolnikov s predhodno abdominalno operacijo, peptično razjedo, divertikularno boleznijo v anamnezi ali bolnikov, ki sočasno jemljejo kortikosteroide ali nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID – *non-steroidal anti-inflammatory drugs*). Zdravilo Ofev se lahko uvede najmanj 4 tedne po abdominalni operaciji. Zdravljenje z zdravilom Ofev je treba trajno ukiniti pri bolnikih, pri katerih se pojavi predrtje prebavil ali ishemični kolitis. Izjemoma je dovoljeno zdravilo Ofev ponovno uvesti, ko ishemični kolitis povsem izzveni in po skrbni oceni bolnikovega stanja in drugih dejavnikov tveganja.

Nefrotska proteinurija in trombotična mikroangiopatija

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

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

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

V obdobju trženja zdravila so poročali, da je v nekaterih primerih prišlo do sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome).

PRES je nevrolška motnja (potrjena s slikanjem z magnetno resonanco), ki se lahko kaže z glavobolom, hipertenzijo, motnjami vida, epileptičnimi napadi, letargijo, zmedenostjo in drugimi motnjami vida in nevrolškimi motnjami ter je lahko smrtna. O PRES so poročali pri drugih zaviralcih VEGF.

Če obstaja sum na PRES, je treba zdravljenje z nintedanibom prekiniti. Ponovna uvedba zdravljenja z nintedanibom pri bolnikih, pri katerih se je v preteklosti že pojavil sindrom PRES, ni znana in mora o njej presoditi zdravnik.

Hipertenzija

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

Pljučna hipertenzija

Podatkov o uporabi zdravila Ofev pri bolnikih s pljučno hipertenzijo je malo.

Bolniki z resno pljučno hipertenzijo (srčni indeks ≤ 2 l/min/m² ali parenteralni epoprostenol/treprostinil ali resna odpoved desnega prekata) so bili izključeni iz preskušanj INBUILD in SENCIS.

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

Zapleti s celjenjem ran

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

Sočasno dajanje s pirfenidonom

V namenski farmakokinetični študiji so sočasno dajanje nintedaniba in pirfenidona preučevali pri bolnikih z IPF. Ti rezultati niso dokazali pomembnega farmakokinetičnega medsebojnega delovanja med nintedanibom in pirfenidonom, kadar se uporabljata v kombinaciji (glejte poglavje 5.2). Zaradi podobnosti varnostnega profila obeh zdravil lahko pričakujemo aditivne neželene učinke, vključno z neželenimi dogodki v povezavi s prebavili in jetri. Razmerje med koristjo in tveganjem sočasnega zdravljenja s pirfenidonom ni bilo ugotovljeno.

Učinek na interval QT

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

Alergijska reakcija

Znano je, da izdelki s sojo pri osebah z alergijo na sojo povzročajo alergijske reakcije, vključno z resno anafilaksijo (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih z znano alergijo na arašidove beljakovine je tveganje za resne reakcije na izdelke s sojo povečano.

Pediatrična populacija

Podatki o uporabi nintedaniba pri pediatričnih bolnikih so omejeni na majhno podskupino fibrozirajočih intersticijskih pljučnih bolezni (glejte poglavje 5.1). V tej podskupini niso zajete vse etiologije, povezane s progresivno fibrozirajočo intersticijsko pljučno boleznijo, pri pediatričnih bolnikih.

Pri pediatričnih bolnikih obstaja večja negotovost glede obsega koristi zdravljenja kot pri odraslih.

Zgoraj navedene previdnostne ukrepe za odrasle bolnike je treba upoštevati tudi pri pediatrični populaciji.

Za posebna priporočila za zmanjšanje odmerka pri pediatrični populaciji glejte preglednico 1.

Posebnosti pri pediatrični populaciji so podrobno opisane v nadaljevanju:

Razvoj kosti in rast

V predkliničnih študijah so opazili reverzibilne spremembe epifizne rastne plošče (glejte poglavje 5.3). V pediatričnem kliničnem preskušanju med prejetjem nintedaniba niso opazili pomembne upočasnitve rasti. Vendar pa podatki o dolgoročni varnosti pri pediatričnih bolnikih niso na voljo. Rast je treba redno spremljati, pri bolnikih z odprtimi epifizami pa se priporoča ocena sprememb epifizne rastne plošče z vsakoletnim slikanjem kosti. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki poslabšanja rasti ali spremembe epifizne rastne plošče, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Motnje v razvoju zob

V predkliničnih študijah so opazili motnje v razvoju zob (glejte poglavje 5.3). V pediatričnem kliničnem preskušanju tveganja za motnje v razvoju zob niso potrdili. Kot previdnostni ukrep je treba redno opravljati zobozdravstveni pregled ustne votline vsaj vsakih 6 mesecev, dokler se ne zaključi razvoj zobovja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

P-glikoprotein (P-gp)

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

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

Encimi citokroma (CYP)

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

Sočasno dajanje z drugimi zdravili

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

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

Pediatrska populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile opravljene samo pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija

Nintedanib lahko povzroči poškodbe ploda pri ljudeh (glejte poglavje 5.3). Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem z zdravilom Ofev ne zanosijo in naj ob uvedbi zdravljenja, med zdravljenjem z zdravilom Ofev ter še najmanj 3 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo visokoučinkovite metode kontracepcije. Nintedanib nima pomembnega vpliva na plazemsko izpostavljenost etinilestradiolu in levonorgestrelu (glejte poglavje 5.2). Učinkovitost peroralnih hormonskih kontraceptivov se lahko zmanjša zaradi bruhanja in/ali driske ali drugih stanj, ki lahko vplivajo na absorpcijo. Ženskam, ki jemljejo peroralne hormonske kontraceptive in pri katerih se pojavijo ta stanja, je treba svetovati, naj uporabljajo drugo visokoučinkovito metodo kontracepcije.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi zdravila Ofev pri nosečnicah, vendar so predklinične študije na živalih pokazale, da ima lahko učinkovina škodljiv vpliv na razmnoževanje (glejte poglavje 5.3). Ker lahko nintedanib tudi pri ljudeh poškoduje plod, se ga med nosečnostjo ne sme uporabljati (glejte poglavje 4.3), pred zdravljenjem z zdravilom Ofev in med zdravljenjem, kot je ustrezno, pa je treba opraviti test nosečnosti.

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

Če bolnica med uporabo zdravila Ofev zanosi, je treba zdravljenje ukiniti in bolnico seznaniti z možno nevarnostjo za plod.

Dojenje

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

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

Plodnost

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

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja zdravila so najpogostejši neželeni učinki, povezani z uporabo nintedaniba, vključevali drisko, navzeo in bruhanje, bolečine v trebuhu, zmanjšan apetit, zmanjšanje telesne mase in zvišanje vrednosti jetrnih encimov.

Za obvladovanje izbranih neželenih učinkov glejte poglavje 4.4.

Seznam neželenih učinkov

Preglednica 2 prikazuje povzetek neželenih učinkov zdravila po organskih sistemih MedDRA in kategorijah pogostnosti po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 2: Povzetek neželenih učinkov po kategorijah pogostnosti

Organski sistem prednostni izraz	Pogostnost		
	idiopatska pljučna fibroza	druge kronične fibrozirajoče IPB s progresivnim fenotipom	intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			
trombocitopenija	občasni	občasni	občasni
Presnovne in prehranske motnje			
zmanjšana telesna masa	pogosti	pogosti	pogosti
zmanjšan apetit	pogosti	zelo pogosti	pogosti
dehidracija	občasni	občasni	neznana pogostnost
Bolezni živčevja			
glavobol	pogosti	pogosti	pogosti
sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Srčne bolezni			
miokardni infarkt	občasni	občasni	neznana pogostnost
Žilne bolezni			
krvavitev (glejte poglavje 4.4)	pogosti	pogosti	pogosti
hipertenzija	občasni	pogosti	pogosti
anevrizme in disekcije arterij	neznana pogostnost	neznana pogostnost	neznana pogostnost
Bolezni prebavil			
driska	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
navzea	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
bolečine v trebuhu	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
bruhanje	pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
pankreatitis	občasni	občasni	neznana pogostnost
kolitis	občasni	občasni	občasni
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			
poškodba jeter zaradi zdravila	občasni	pogosti	občasni
zvišanje vrednosti jetrnih encimov	zelo pogosti	zelo pogosti	zelo pogosti
zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT)	pogosti	zelo pogosti	pogosti
zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze (AST)	pogosti	pogosti	pogosti
zvišanje vrednosti gama-glutamyl-transferaze (GGT)	pogosti	pogosti	pogosti
hiperbilirubinemija	občasni	občasni	neznana pogostnost
zvišanje vrednosti alkalne-fosfataze v krvi (ALKP)	občasni	pogosti	pogosti
Bolezni kože in podkožja			
izpuščaj	pogosti	pogosti	občasni
pruritus	občasni	občasni	občasni
alopecija	občasni	občasni	neznana pogostnost
Bolezni sečil			
ledvična odpoved (glejte poglavje 4.4)	neznana pogostnost	neznana pogostnost	občasni
proteinurija	občasni	občasni	neznana pogostnost

Opis izbranih neželenih učinkov

Driska

V kliničnih preskušanjih (glejte poglavje 5.1) je bil najpogostejši neželen dogodek v povezavi s prebavili, o katerem so poročali, driska. Pri večini bolnikov je bil dogodek blag do zmeren. Več kot dve tretjini bolnikov, ki so imeli drisko, je o prvem pojavu driske poročalo že v prvih treh mesecih zdravljenja. Pri večini bolnikov so dogodke obvladali z zdravili proti driski, zmanjšanjem odmerka in prekinitvijo zdravljenja (glejte poglavje 4.4). Pregled pojavljanja driske v kliničnih preskušanjih je zajet v preglednici 3:

Preglednica 3: Driska v kliničnih preskušanjih v 52 tednih

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

Zvišanje vrednosti jetrnih encimov

V preskušanjih INPULSIS so o zvišanju vrednosti jetrnih encimov (glejte poglavje 4.4) poročali pri 13,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Ofev, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 2,6 % bolnikov. V preskušanju INBUILD so o zvišanju vrednosti jetrnih encimov poročali pri 22,6 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ofev, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 5,7 % bolnikov. V preskušanju SENSCIS so o zvišanju vrednosti jetrnih encimov poročali pri 13,2 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Ofev, v skupini, ki je prejela placebo, pa pri 3,1 % bolnikov. Zvišanje vrednosti jetrnih encimov so bila reverzibilna in niso povzročila klinično zaznavnega obolenja jeter.

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

Krvavitev

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

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

Proteinurija

V kliničnih preskušanjih je bila pogostnost bolnikov, pri katerih se je pojavila proteinurija, majhna in primerljiva med obema skupinama (INPULSIS: pri 0,8 % bolnikov v skupini z zdravilom Ofev in pri 0,5 % bolnikov v skupini s placebom; INBUILD: pri 1,5 % bolnikov v skupini z zdravilom Ofev in pri 1,8 % bolnikov v skupini s placebom; SENSCIS: pri 1,0 % bolnikov v skupini z zdravilom Ofev in pri 0,0 % bolnikov v skupini s placebom). O nefrotskem sindromu v kliničnih preskušanjih niso poročali. V obdobju trženja zdravila so poročali o zelo malo primerih nefrotske proteinurije z okvaro delovanja ledvic ali brez nje. Histološki izvidi v posameznih primerih so bili skladni z glomerulno

mikroangiopatijo z ledvičnimi trombusi ali brez njih. Po ukinitvi zdravila Ofev so simptomi izzveneli, v nekaterih primerih pa so opazili rezidualno proteinurijo. Pri bolnikih, pri katerih se pojavijo znaki ali simptomi nefrotskega sindroma, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

Podatkov o varnosti nintedaniba pri pediatričnih bolnikih je malo.

Skupno 39 bolnikov, starih od 6 do 17 let, so zdravili v 24-tedenskem randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju, ki mu je sledilo odprto zdravljenje z nintedanibom, ki je trajalo različno dolgo (glejte poglavje 5.1). Neželeni učinki, povezani z nintedanibom, o katerih so najpogosteje poročali v s placebom nadzorovanem obdobju, so bili driska (38,5 %), bruhanje (26,9 %), navzea (19,2 %), bolečine v trebuhu (19,2 %) in glavobol (11,5 %), kar je skladno z varnostnim profilom, opaženim pri odraslih bolnikih z IPF, drugimi kroničnimi fibrozirajočimi IPB s progresivnim fenotipom in SSc-IPB.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov, o katerih so poročali v povezavi z nintedanibom v s placebom nadzorovanem obdobju, so bile okvara jeter (3,8 %) in zvišane vrednosti na izvidih preiskav delovanja jeter (3,8 %). Zaradi omejenih podatkov ni jasno, ali je tveganje za okvaro jeter, povzročeno z zdravilom, pri otrocih podobno kot pri odraslih (glejte poglavje 4.4).

Na podlagi predkliničnih ugotovitev so v kliničnem preskušanju pri pediatričnih bolnikih spremljali morebitna tveganja za kosti, rast in razvoj zob (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.3).

Delež bolnikov s patološkimi spremembami epifiznih rastnih plošč, ki so se pojavile med zdravljenjem; ta delež je bil po 24 tednih podoben v obeh zdravljenih skupinah (7,7 % v obeh zdravljenih skupinah). Po 52 tednih je bil delež bolnikov s patološkimi spremembami 11,5 % za nintedanib/nintedanib in 15,4 % za placebo/nintedanib.

Delež bolnikov s patološkimi spremembami, ki so se pojavile med zdravljenjem in so jih opazili med pregledom zob ali med slikanjem; ta delež je po 24 tednih znašal 46,2 % v skupini z nintedanibom in 38,5 % v skupini s placebom. Po 52 tednih je bil delež bolnikov s patološkimi spremembami 50,0 % za nintedanib/nintedanib in 46,2 % za placebo/nintedanib.

Podatki o dolgoročni varnosti pri pediatričnih bolnikih niso na voljo. Morebiten vpliv na rast, razvoj zob, puberteto in tveganje za poškodbo jeter ni povsem jasen.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

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

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci proteinskih kinaz, oznaka ATC: L01EX09.

Mehanizem delovanja

Nintedanib je zaviralec tirozin-kinaze v obliki majhne molekule, vključno z receptorji rastnega faktorja iz trombocitov (PDGFR – platelet derived growth factor receptors) α in β , receptorjev rastnega faktorja fibroblastov (FGFR – fibroblast growth factor receptors) 1-3 in receptorjev žilnega endotelijskega rastnega faktorja (VEGFR – vascular endothelial growth factor receptors) 1-3. Poleg tega nintedanib zavira kinazo Lck (za limfocite specifično tirozin-protein kinazo), kinazo Lyn (tirozin-protein kinazo lyn), kinazo Src (proto-onkogeno tirozin-protein kinazo src) in kinazo CSF1R (receptor kolonije spodbujajočega dejavnika 1). Nintedanib se kompetitivno veže na vezavno mesto adenozin trifosfata (ATP) teh kinaz in prepreči kaskade znotrajceličnega signaliziranja, ki so dokazano vključene v patogenezo remodeliranja fibroznega tkiva pri intersticijskih pljučnih boleznih.

Farmakodinamični učinki

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

Klinična učinkovitost in varnost

Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

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

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

Letna stopnja upada FVC

Letna stopnja upada FVC (v ml) se je značilno zmanjšala pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo. Učinek zdravljenja je bil v obeh preskušanjih skladen. Za posamične in združene rezultate študij glejte preglednico 4.

Preglednica 4: Letna stopnja upada FVC (ml) v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki – zdravljeni bolniki

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

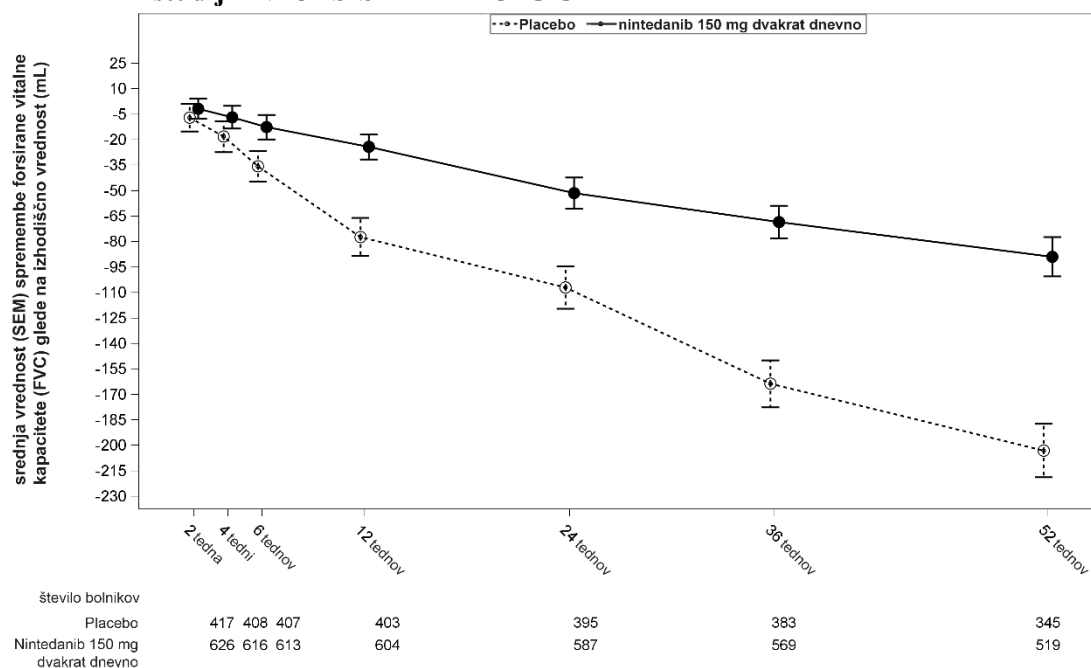
¹ Ocenjeno na podlagi koeficienta naključnega regresijskega modela.

IZ: interval zaupanja

V analizi občutljivosti, kjer so domnevali, da bo upad FVC po zadnji opaženi vrednosti pri bolnikih z manjkajočimi podatki v 52. tednu enak kot pri vseh bolnikih, ki so prejeli placebo, je bila prilagojena razlika v letni stopnji upada med nintedanibom in placebom 113,9 ml/leto (95-% IZ 69,2; 158,5) v študiji INPULSIS-1 in 83,3 ml/leto (95-% IZ 37,6; 129,0) v študiji INPULSIS-2.

Za razvoj spremembe od izhodišča glede na čas v obeh skupinah zdravljenja na podlagi združene analize študij INPULSIS-1 in INPULSIS-2 glejte sliko 1.

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



Analiza odzivnih FVC

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

Preglednica 5: Delež odzivnih FVC pri 52. tednih v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki – zdravljeni bolniki

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

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

² Na podlagi logistične regresije.

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

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

Preglednica 6: Pogostnost bolnikov ≥ 10 % absolutnim poslabšanjem napovedanega % FVC ali smrtjo v 52. tednih in analiza časa do poslabšanja v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki – zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan
Število ogroženih bolnikov	204	309	219	329	423	638
Bolniki z dogodki, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Primerjava s placebom ¹						
vrednost p^2		0,0001		0,0054		< 0,0001
Razmerje tveganja ³		0,53		0,67		0,60
95-% IZ		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni).

² Na podlagi testa log-rank.

³ Na podlagi Coxovega regresijskega modela.

Sprememba od izhodišča v skupnem seštevku SGRQ v 52. tednu

V združeni analizi preskušanj INPULSIS je bil izhodiščni seštevke SGRQ 39,51 v skupini z nintedanibom in 39,58 v skupini s placebom. Ocenjena povprečna sprememba skupnega seštevka SGRQ od izhodišča do 52. tedna je bila manjša v skupini z nintedanibom (3,53) kot v skupini s placebom (4,96), z razliko med skupinama zdravljenja $-1,43$ (95-% IZ: $-3,09$; $0,23$; $p = 0,0923$). Na splošno je bil učinek nintedaniba na z zdravjem povezano kakovost življenja, izmerjeno kot skupni seštevke SGRQ, skromen, kar kaže na manjše poslabšanje kot pri placebo.

Čas do prvega akutnega poslabšanja IPF

V združeni analizi preskušanj INPULSIS je bilo tveganje opaženega prvega akutnega poslabšanja številčno manjše pri bolnikih, ki so prejeli nintedanib, v primerjavi s placebom. Za posamične in združene rezultate študij glejte preglednico 7.

Preglednica 7: Pogostnost bolnikov z akutnimi poslabšanji IPF v 52. tednih in analiza časa do prvega poslabšanja na podlagi dogodkov, o katerih so poročali raziskovalci v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki – zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan
Število ogroženih bolnikov	204	309	219	329	423	638
Bolniki z dogodki, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Primerjava s placebom ¹						
vrednost p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Razmerje tveganja ³		1,15		0,38		0,64
95-% IZ		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni).

² Na podlagi testa log-rank.

³ Na podlagi Coxovega regresijskega modela.

V vnaprej specifikirani analizi občutljivosti je bila pogostnost bolnikov z vsaj 1 ovrednotenim poslabšanjem, ki se je pojavilo v 52 tednih, manjša v skupini z nintedanibom (1,9 % bolnikov) kot v skupini s placebom (5,7 % bolnikov). Čas do analize dogodka ovrednotenega poslabšanja z uporabo združenih podatkov je pokazal razmerje tveganja (HR – *hazard ratio*) 0,32 (95-% IZ 0,16; 0,65; p = 0,0010).

Analiza preživetja

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

Preglednica 8: Smrtnost zaradi vseh razlogov v 52. tednih v preskušanjih INPULSIS-1, INPULSIS-2 in združeni podatki – zdravljeni bolniki

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 in INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan
Število ogroženih bolnikov	204	309	219	329	423	638
Bolniki z dogodki, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Primerjava s placebom ¹						
vrednost p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Razmerje tveganja ³		0,63		0,74		0,70
95-% IZ		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Na podlagi podatkov, zbranih v do 372 dneh (52 tednov + meja 7 dni).

² Na podlagi testa log-rank.

³ Na podlagi Coxovega regresijskega modela.

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

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

Bolniki z IPF in napredovalo okvaro pljučne funkcije (INSTAGE)

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

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

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

Sočasno zdravljenje z nintedanibom in pirfenidonom so preučevali v eksploracijskem, odprtem, randomiziranem preskušanju, kjer so pri 105 randomiziranih bolnikih primerjali sočasno jemanje nintedaniba 150 mg dvakrat na dan in pirfenidona (titriranega do 801 mg trikrat na dan) ter jemanje samo nintedaniba 150 mg dvakrat na dan 12 tednov. Primarni opazovani dogodek je bil odstotek bolnikov z neželenimi učinki prebavil od izhodišča do 12. tedna. Neželeni dogodki v povezavi s prebavili so bili pogosti in v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom vsake učinkovine. Driska, navzea in bruhanje so bili najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so poleg nintedaniba jemali tudi pirfenidon, in pri bolnikih, ki so jemali samo nintedanib. Povprečne (SE) absolutne spremembe FVC od izhodišča so bile v 12. tednu –13,3 (17,4) ml pri

bolnikih, ki so jemali nintedanib in pirfenidon (n = 48), v primerjavi z –40,9 (31,4) ml pri bolnikih, ki so jemali samo nintedanib (n = 44).

Druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (IPB) s progresivnim fenotipom

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

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

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

Povprečna starost (standardni odklon [SD – standard deviation, min.–maks.]) je bila 65,8 (9,8, 27–87) let, povprečni odstotek napovedane FVC pa 69,0 % (15,6, 42–137). Osnovne klinične diagnoze IPB v skupinah, ki so bile udeležene v preskušanju, so bile ekstrinzični alergijski bronhioloalveolitis (EABA) (26,1 %), avtoimune IPB (25,6 %), idiopatska nespecifična intersticijska pljučnica (18,9 %), neklasificirana idiopatska intersticijska pljučnica (17,2 %) in druge IPB (12,2 %).

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

Letna stopnja upada FVC

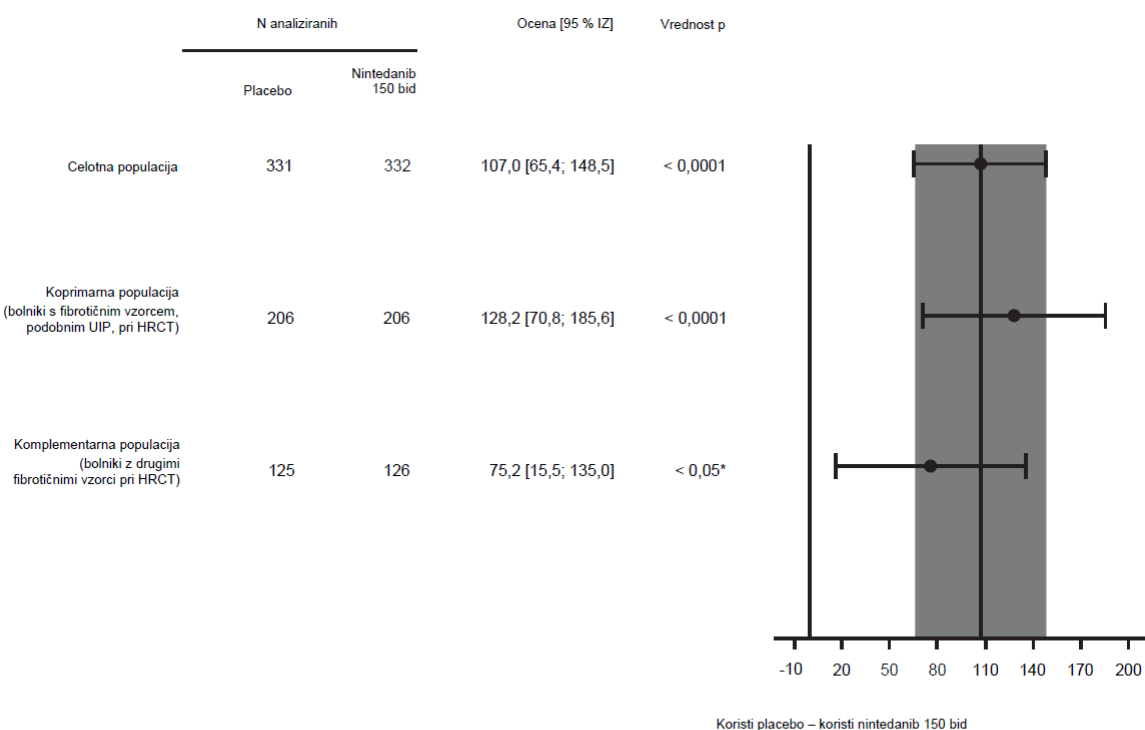
Letna stopnja upada FVC (v ml) v 52 tednih se je značilno zmanjšala za 107,0 ml pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ofev, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 9), skladno z relativnim učinkom zdravljenja, ki je bil 57,0 %.

Preglednica 9: Letna stopnja upada FVC (ml) v 52 tednih

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

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

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

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

Razlika med nintedanibom 150 bid in placebom v prilagojeni stopnji upada FVC [ml] v 52 tednih in 95 % interval zaupanja

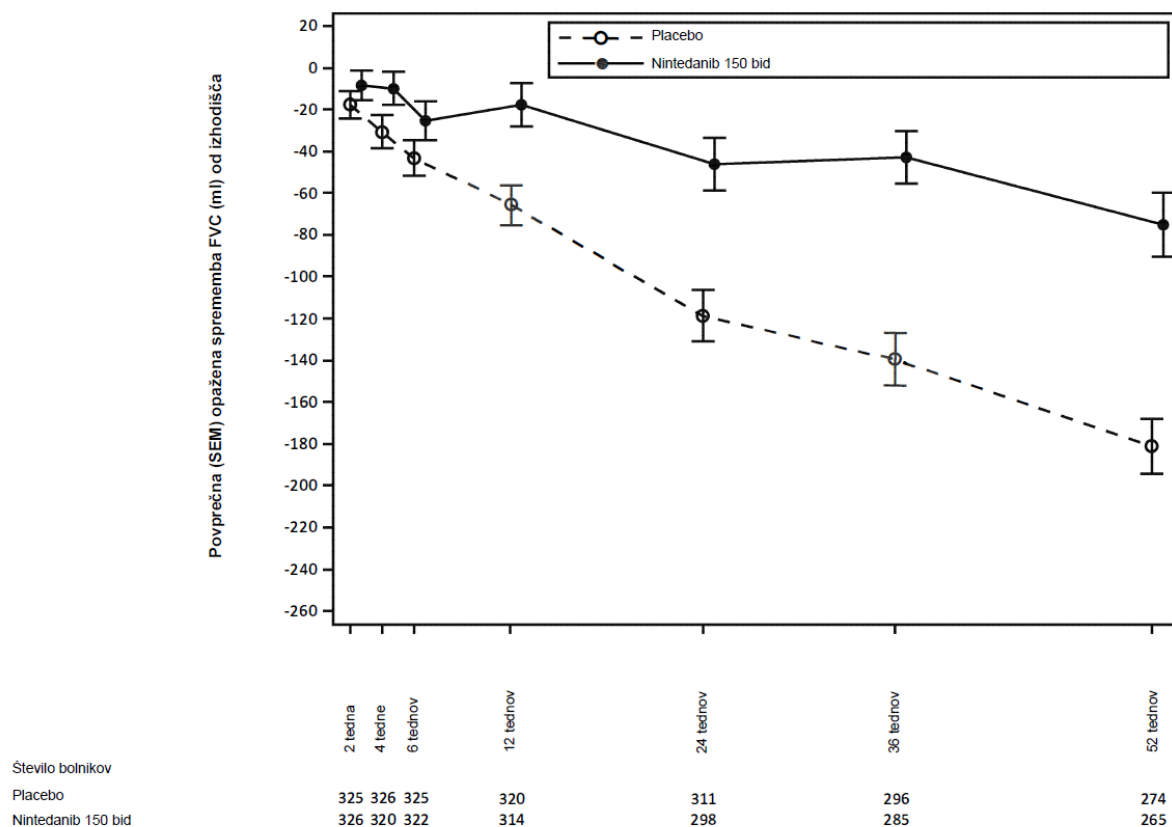
* nominalna vrednost p (p = 0,014)

bid = dvakrat na dan

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

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

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



bid = dvakrat na dan

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

Analiza odzivnih FVC

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

Preglednica 10: Delež odzivnih FVC pri 52. tednu v preskušanju INBUILD

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

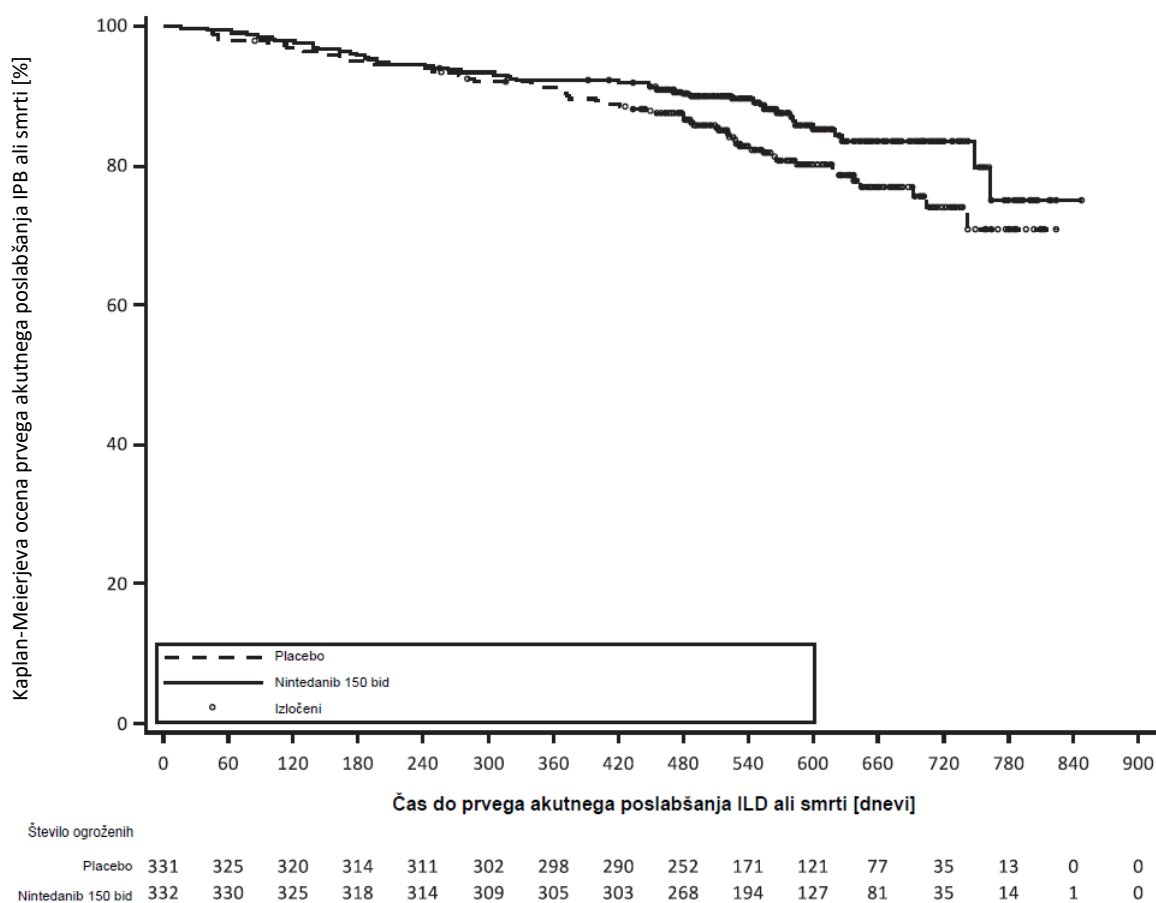
¹ Odzivni bolniki so tisti brez absolutnega upada nad 5 % ali več kot 10 % napovedanega % FVC, odvisno od praga, z ocenitvijo FVC pri 52 tednih (bolniki z manjkajočimi podatki v 52. tednu so veljali za neodzivne).

² Na podlagi modela logistične regresije s stalnim kovariantnim izhodiščem napovedanega % FVC in binarnim kovariantnim vzorcem HRCT.

Čas do prvega akutnega poslabšanja IPB ali smrti

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

Slika 4: Kaplan-Meierjev diagram časa do prvega akutnega poslabšanja IPB ali smrti v celotnem preskušanju



bid = dvakrat na dan

Analiza preživetja

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

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

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

Kakovost življenja

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

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

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

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

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

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

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

Letna stopnja upada FVC

Letna stopnja upada FVC (v ml) v 52 tednih se je značilno zmanjšala za 41,0 ml pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Ofev, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (preglednica 11), skladno s povezanim učinkom zdravljenja, ki je bil 43,8 %.

Preglednica 11: Letna stopnja upada FVC (ml) v 52 tednih

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

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

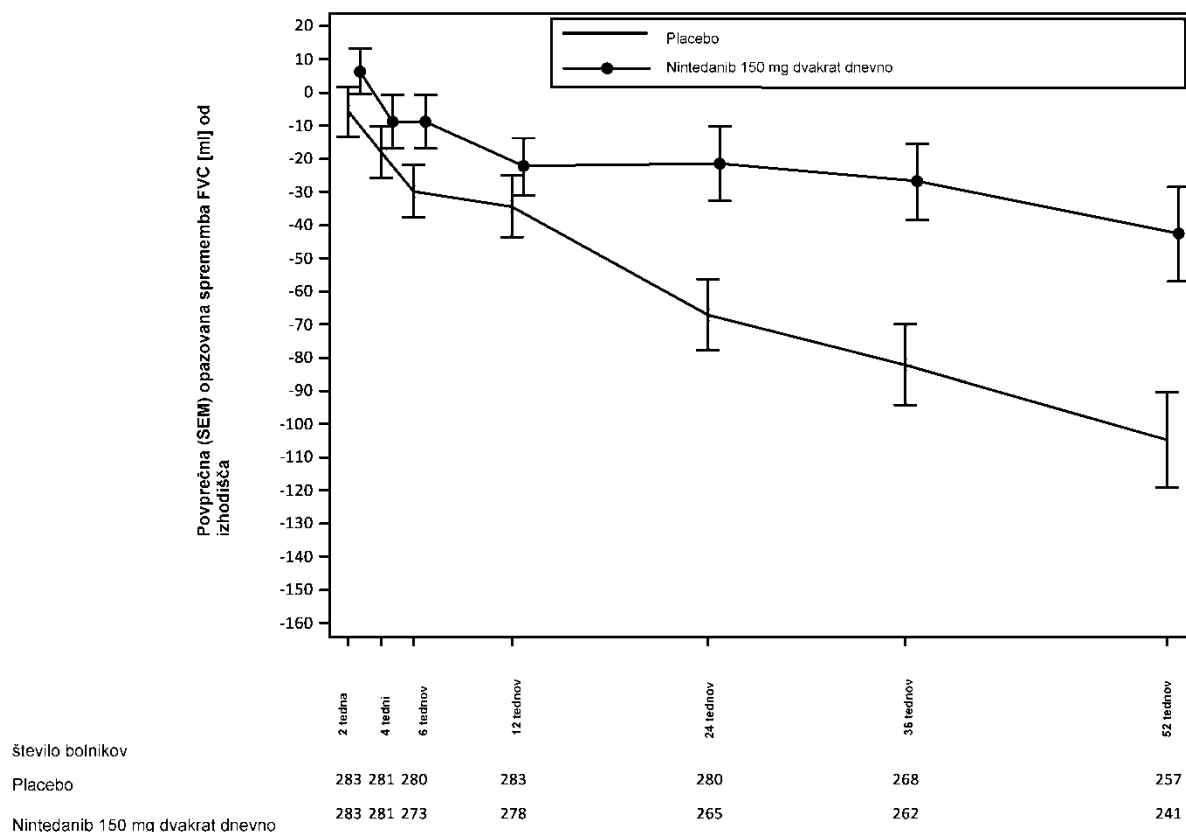
Učinek zdravila Ofev pri zmanjšanju letne stopnje upada FVC je bil podoben v predhodno določenih analizah občutljivosti, v predhodno določenih podskupinah (glede na starost, spol in uporabo mikofenolata) pa heterogenost ni bila zaznana.

Poleg tega so podobne učinke opazili pri drugih opazovanih dogodkih delovanja pljuč, npr. pri

absolutni spremembi od izhodišča FVC v ml 52. teden (slika 5 in preglednica 12) ter stopnji upada FVC v odstotkih, napovedanih za obdobje 52 tednov (preglednica 13), kar predstavlja dodatno potrditev učinkov zdravila Ofev na upočasnitev napredovanja SSsc-IPB. Poleg tega je manj bolnikov v skupini, ki je prejela zdravilo Ofev, imelo predviden absoluten upad FVC > 5 % (20,6 % v skupini, ki je prejela zdravilo Ofev, in 28,5 % v skupini, ki je prejela placebo, razmerje obetov = 0,65, $p = 0,0287$). Relativni upad FVC v ml > 10 % je bil primerljiv med skupinama (16,7 % v skupini, ki je prejela zdravilo Ofev, v primerjavi z 18,1 % v skupini, ki je prejela placebo, razmerje obetov = 0,91, $p = 0,6842$). V teh analizah so manjkajoče vrednosti FVC 52. teden pripisali bolnikovi najslabši vrednosti pri zdravljenju.

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

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



Preglednica 12: Absolutna sprememba FVC (ml) od izhodišča 52. teden

	Placebo	Zdravilo Ofev 150 mg dvakrat na dan
Število analiziranih bolnikov	288	288
Povprečje (SD) ob izhodišču	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Povprečna ¹ (SE) sprememba od izhodišča 52. teden	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Primerjava s placebom		
Povprečje ¹		46,4
95-% IZ		(8,1; 84,7)
vrednost p		< 0,05

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

Preglednica 13: Letna stopnja upada FVC (napovedani %) v 52 tednih

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

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

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

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

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

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

Analiza preživetja

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

Interval QT

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

Pediatrična populacija

Klinično pomembna progresivna fibrozirajoča intersticijska pljučna bolezen (IPB) in intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-IPB), pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let

Klinično varnost in učinkovitost zdravila Ofev pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let, s klinično pomembnimi fibrozirajočimi intersticijskimi pljučnimi boleznimi (IPB) so preučevali v raziskovalnem randomiziranem, dvojno slepem in s placebom nadzorovanem preskušanju faze III (InPedILD 1199.337).

Bolnike so v razmerju 2 : 1 randomizirali na 24-tedensko prejetje zdravila Ofev dvakrat na dan (odmerki, prilagojeni telesni masi, vključno z uporabo 25-mg kapsule) ali ustreznega odmerka placeba, čemur je sledilo odprto zdravljenje z nintedanibom, ki je trajalo različno dolgo. Dovoljena je bila uporaba standardnega zdravljenja, če je lečeči zdravnik presodil, da je klinično indicirana.

Primarna cilja preskušanja InPedILD sta bila oceniti razmerje med odmerkom in izpostavljenostjo ter varnost nintedaniba pri otrocih in mladostnikih s klinično pomembno fibrozirajočo IPB. Ocena učinkovitosti je bila le sekundarni cilj.

V preskušanje InPedILD so bili vključeni otroci in mladostniki, stari od 6 do 17 let, s klinično pomembno fibrozirajočo IPB in najmanj 25 % predvidene napovedane FVC. Bolnikom so postavili diagnozo fibrozirajoče IPB na podlagi znakov fibroze pri dveh slikanjih HRCT (pri čemer je bilo eno slikanje HRCT opravljeno v predhodnih 12 mesecih) ali znakov fibroze pri biopsiji pljuč in enem slikanju HRCT v predhodnih 12 mesecih.

Klinično pomembna bolezen je bila opredeljena kot ocena Fan ≥ 3 ali dokumentirani znaki kliničnega napredovanja v katerem koli časovnem obdobju. Znaki kliničnega napredovanja so temeljili na ≥ 10 -odstotnem relativnem upadu predvidene FVC, 5- do 10%-odstotnem relativnem upadu predvidene FVC s poslabšanjem simptomov, poslabšanju fibroze pri HRCT ali drugih merilih kliničnega poslabšanja, pripisanega napredujoči pljučni fibrozi (npr. povečana potreba po kisiku, zmanjšana difuzijska kapaciteta), čeprav to ni bil pogoj za vključitev bolnikov z oceno Fan ≥ 3 .

Skupno so randomizirali 39 bolnikov (61,5 % dekliv). Značilnosti ob izhodišču:

- 6–11 let: 12 bolnikov, 12–17 let: 27 bolnikov. Povprečna [standardni odklon (SD)] starost je bila 12,6 (3,3) leta;
- povprečna (SD) telesna masa je bila 42,2 kg (17,8 kg); 6–11 let: 26,6 kg (10,4 kg), 12–17 let: 49,1 kg (16,0 kg);
- skupna povprečna Z-ocena ITM glede na starost (SD) je bila ob izhodišču -0,6 (1,8);
- skupna povprečna Z-ocena FVC (SD) je bila ob izhodišču -3,5 (1,9).

Najpogostejše posamezne osnovne diagnoze IPB pri vključenih bolnikih so bile:

- »pomanjkanje surfaktantnih proteinov« (nintedanib: 26,9 %; placebo: 38,5 %);
- »sistemska skleroza« (nintedanib: 15,4 %; placebo: 23,1 %);
- »toksični/radiacijski/z zdravilom povzročeni pnevmonitis« (nintedanib: 11,5 %; placebo: 7,7 %);
- pri 2 bolnikih so poročali o »kroničnem ekstrinzičnem alergijskem bronhioloalveolitisu« (nintedanib: 7,7 %);
- preostale osnovne diagnoze IPB, o katerih so poročali pri po 1 bolniku, so bile:
 - fibroza po presaditvi krvotvornih matičnih celic,
 - juvenilni revmatoidni artritis,
 - juvenilni idiopatski artritis,
 - dermatomiozitis (DM),
 - deskvamativna intersticijska pljučnica,
 - influenza H1N1,
 - nejasna (kronična difuzna pljučna bolezen),
 - sindrom COPA,
 - mutacija gena COPA,
 - nediferencirana bolezen vezivnega tkiva,
 - poinfekcijski obliterantni bronhiolitis,
 - neopredeljena IPB,
 - idiopatska,
 - s STING povezana vaskulopatija.

Rezultati primarnega opazovanega dogodka so bili naslednji:

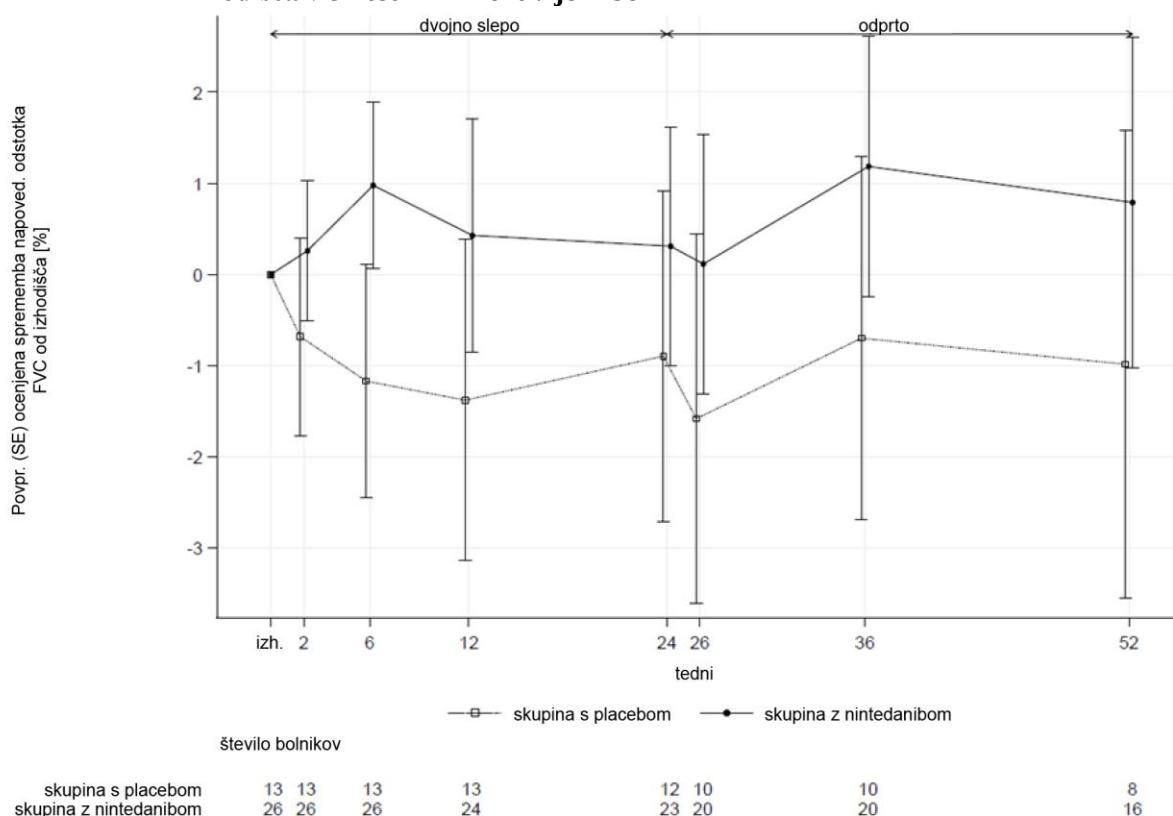
- **izpostavljenost nintedanibu:**
 - izpostavljenost nintedanibu, opisana kot $AUC_{\tau,ss}$ na podlagi odvzetih vzorcev v stanju dinamičnega ravnovesja, je bila na splošno podobna pri otrocih in mladostnikih ter primerljiva z $AUC_{\tau,ss}$, opaženo pri odraslih (glejte poglavje 5.2);
- **neželeni dogodki, ki so se pojavili med zdravljenjem (po 24 tednih):**
 - skupina z nintedanibom: 84,6 % bolnikov (6–11 let: 75,0 %, 12–17 let: 88,9 %);
 - skupina s placebom: 84,6 % bolnikov (6–11 let: 100 %, 12–17 let: 77,8 %).

Spremembo napovedanega % forsirane vitalne kapacitete (FVC) od izhodišča so preučevali kot sekundarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti. Rezultati (slika 6):

- **po 24 tednih:**
 - skupina z nintedanibom: prilagojena povprečna sprememba = 0,31 (95-% IZ: -2,36; 2,98);
 - skupina s placebom: prilagojena povprečna sprememba = -0,89 (95-% IZ: -4,61; 2,82);
 - razlika v napovedanem % FVC 1,21 (95-% IZ: -3,40; 5,81) v korist nintedaniba;
- **po 52 tednih:**
 - randomizirana skupina z nintedanibom: prilagojena povprečna sprememba = 0,79 (95-% IZ: -2,95; 4,53);
 - randomizirana skupina s placebom: prilagojena povprečna sprememba = -0,98 (95-% IZ: -6,26; 4,30).

Pri pediatričnih bolnikih so pri opazovanem dogodku napovedanega % FVC in številnih drugih raziskovalnih opazovanih dogodkih za oceno učinkovitosti opazili veliko variabilnost v odzivu na zdravljenje z nintedanibom.

Slika 6: Prilagojeno povprečje (SE) absolutne spremembe napovedanega % FVC od izhodišča v 52 tednih – zdravljeni bolniki*



* Po 24 tednih zdravljenja so vsi bolniki v odprtem delu preskušanja prejeli zdravljenje z nintedanibom.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ofev za vse podskupine pediatrične populacije z IPF.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov študij z zdravilom Ofev za pediatrično populacijo, mlajšo od 6 let, s fibrozirajočo IPB (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Nintedanib je dosegel največje koncentracije v plazmi približno 2 do 4 ure po zaužitju mehke

želatinske kapsule na tešče (razpon od 0,5 do 8 ur). Absolutna biološka uporabnost odmerka 100 mg je bila 4,69 % (90-% IZ: 3,615–6,078) pri zdravih prostovoljcih. Učinki prenašalca in precejšnja presnova med prvim prehodom zmanjšata absorpcijo in biološko uporabnost. Izpostavljenost nintedanibu se je povečevala sorazmerno z odmerkom pri odmerkih v razponu od 50 do 450 mg enkrat na dan in od 150 do 300 mg dvakrat na dan. Koncentracije v stanju dinamičnega ravnovesja so bile dosežene po največ enem tednu odmerjanja.

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

V študiji *in vitro* mešanje kapsul nintedaniba z majhno količino jabolčne čežane ali čokoladnega pudinga do 15 minut ni imelo vpliva na farmacevtsko kakovost. Nabrekanje in deformacijo kapsul zaradi vode, ki jo je vsrkala želatinasta ovojnica kapsule, so opazili pri dolgotrajnejši izpostavljenosti mehki hrani. Zato se ne pričakuje, da bi zaužitje kapsul z mehko hrano spremenilo klinični učinek, če se kapsule zaužijejo takoj.

V študiji relativne biološke uporabnosti nintedaniba v enkratnem odmerku pri zdravih moških odraslih osebah, ki so ga dajali v obliki ene mehke želatinske kapsule po 100 mg ali štirih mehkih želatinskih kapsul po 25 mg, je bila biološka uporabnost pri obeh načinih zdravljenja podobna.

Porazdelitev

Nintedanib se porazdeli v najmanj dveh fazah. Po intravenskem infundiranju so opazili velik porazdelitveni volumen (V_{ss} : 1050 l; 45,0 % gCV).

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

Biotransformacija

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

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

Izločanje

Skupni plazemski očistek po intravenskem infundiranju je bil velik (očistek: 1390 ml/min; 28,8 % gCV). V 48 urah se je s sečem izločilo približno 0,05 % odmerka nespremenjene učinkovine (31,5 % gCV) po peroralnem zaužitju in približno 1,4 % odmerka (24,2 % gCV) po intravenskem vnosu; ledvični očistek je bil 20 ml/min (32,6 % gCV). Glavna pot izločanja z zdravilom povezane radioaktivnosti po zaužitju [^{14}C] nintedaniba je bila izločanje z blatom/žolčem (93,4 % odmerka, 2,61 % gCV). Prispevek ledvičnega izločanja k skupnemu očistku je bil majhen (0,649 % odmerka, 26,3 % gCV). Skupno izločanje je veljalo za končano (nad 90 %) v 4 dneh po odmerjanju. Končni razpolovni čas nintedaniba je bil med 10 in 15 urami (gCV % približno 50 %).

Linearnost/nelinearnost

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

Prenos

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

Analiza populacijske farmakokinetike pri posebnih populacijah

Farmakokinetične lastnosti nintedaniba so bile pri zdravih prostovoljcih podobne kot pri bolnikih z IPF, bolnikih z drugimi kroničnimi fibrozirajočimi IPB s progresivnim fenotipom, bolnikih s SSc-IPB in bolnikih z rakom. Na podlagi analize populacijske farmakokinetike pri bolnikih z IPF in nedrobnoceličnim pljučnim rakom (N = 1191), ter opisnimi raziskavami na izpostavljenost nintedanibu niso vplivali spol (prilagojen za telesno maso), blaga ali zmerna ledvična okvara (ocenjeno z očistkom kreatinina), pitje alkohola in genotip P-gp.

Populacijske farmakokinetične analize nakazujejo zmerne učinke na izpostavljenost nintedanibu, ki so odvisni od starosti, telesne mase in rase (glejte spodaj). Na podlagi velike variabilnosti izpostavljenosti med posamezniki opaženi zmerni učinki ne veljajo za klinično pomembne (glejte poglavje 4.4).

Starost

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

Pediatrična populacija

Glede na analizo farmakokinetičnih podatkov iz študije InPedILD (1199.337) je peroralna uporaba nintedaniba v skladu z algoritmom za odmerjanje na podlagi telesne mase privedla do izpostavljenosti v razponu, ki so ga opazili pri odraslih bolnikih. Opažena geometrijska sredina izpostavljenosti na podlagi $AUC_{\tau,ss}$ (geometrijski koeficient variacije) je bila 175 ng/ml·h (85,1 %) pri 10 bolnikih, starih od 6 do 11 let, in 167 ng/ml·h (83,6 %) pri 23 bolnikih, starih od 12 do 17 let.

Analize podatkov o izpostavljenosti in odzivu iz študije InPedILD so pokazale razmerju E_{max} podobno razmerje med izpostavljenostjo in napovedanim % FVC ter Z-oceno FVC, kar potrjujejo tudi podatki za odrasle. Za napovedani % FVC je bila vrednost EC_{50} 4,4 ng/ml (relativna standardna napaka: 28,6 %), medtem ko je bila za Z-oceno FVC vrednost EC_{50} 5,0 ng/ml (relativna standardna napaka: 75,3 %).

Nintedaniba niso proučevali pri otrocih in mladostnikih z jetrno okvaro.

Pri otrocih in mladostnikih s fibrozirajočo IPB in blago jetrno okvaro (Child Pugh A) populacijsko farmakokinetično modeliranje kaže, da bi priporočeno zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 4.2) povzročilo izpostavljenost, ki je skladna z izpostavljenostjo nintedanibu pri odraslih bolnikih z blago jetrno okvaro (Child Pugh A) pri ustreznem priporočenem zmanjšanem odmerku.

Telesna masa

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

Rasa

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

Jetрна okvara

V namenski študiji z enkratnim odmerkom faze I in v primerjavi z zdravimi osebami je bila izpostavljenost nintedanibu na podlagi C_{max} in AUC 2,2-krat večja pri prostovoljcih z blago jetrno

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

Sočasno zdravljenje s pirfenidonom

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

Sočasno zdravljenje z bosentanom

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

Sočasno zdravljenje s peroralnimi hormonskimi kontraceptivi

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

Razmerje med izpostavljenostjo in odzivom

Analize izpostavljenosti in odziva pri bolnikih z IPF in drugimi kroničnimi fibrozirajočimi IPB s progresivnim fenotipom so pokazale šibko razmerje med izpostavljenostjo nintedanibu v plazmi in povečanjem ALT in/ali AST. Dejanski uporabljeni odmerek je morda boljši pokazatelj tveganja za pojav driske katere koli intenzitete, tudi če plazemske izpostavljenosti kot dejavnika tveganja ni mogoče izključiti (glejte poglavje 4.4).

Za analize izpostavljenosti in odziva pri pediatričnih bolnikih glejte podpoglavje Pediatrična populacija.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Splošna toksikologija

Študije toksičnosti po enkratnem odmerku pri podganah in miših kažejo na majhen akutni toksični potencial nintedaniba. V študijah toksičnosti po ponavljajočih se odmerkih pri mladih podganah so opazili ireverzibilne spremembe sklenine in zobovine pri nenehno hitrorastočih sekalcih, ne pa tudi pri ličnikih ali kočnikih. Poleg tega so opazili odebelitev epifiznih rastnih plošč v obdobjih rasti kosti, kar je bilo reverzibilno po prenehanju uporabe zdravila. Te spremembe so poznane pri drugih zaviralcih VEGFR-2 in jih smatrajo kot učinek skupine zdravil.

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

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

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

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

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

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

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

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

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

Študije genotoksičnosti ne kažejo na mutageni potencial nintedaniba.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

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

Ovojnica kapsule

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

Tiskarsko črnilo (velja samo za zdravilo Ofev 25 mg mehke kapsule)

šelak
črni železov oksid (E172)
propilenglikol (E1520)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Ofev 25 mg mehke kapsule

4 leta

Ofev 100 in 150 mg mehke kapsule

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot

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

Plastenka

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Platenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Ofev 25 mg mehke kapsule

Zdravilo Ofev 25 mg mehke kapsule je na voljo v naslednjih velikostih pakiranj:

- 60 × 1 mehka kapsula v perforiranem pretisnem omotu za posamezne odmerke iz aluminija/aluminija
- 60 mehkih kapsul v plastenki iz HDPE (plastika) z navojnim pokrovčkom
- 120 mehkih kapsul v plastenki iz HDPE (plastika) z navojnim pokrovčkom
- 180 mehkih kapsul v plastenki iz HDPE (plastika) z navojnim pokrovčkom

Ofev 100 mg mehke kapsule

Zdravilo Ofev 100 mg mehke kapsule je na voljo v naslednjih velikostih pakiranj:

- 30 × 1 mehka kapsula v perforiranem pretisnem omotu za posamezne odmerke iz aluminija/aluminija
- 60 × 1 mehka kapsula v perforiranem pretisnem omotu za posamezne odmerke iz aluminija/aluminija

Ofev 150 mg mehke kapsule

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

- 30 × 1 mehka kapsula v perforiranem pretisnem omotu za posamezne odmerke iz aluminija/aluminija
- 60 × 1 mehka kapsula v perforiranem pretisnem omotu za posamezne odmerke iz aluminija/aluminija

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

Ofev 25 mg mehke kapsule

EU/1/14/979/009

EU/1/14/979/010

EU/1/14/979/011

EU/1/14/979/012

Ofev 100 mg mehke kapsule

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg mehke kapsule

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. januar 2015

Datum zadnjega podaljšanja: 23. september 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

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

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

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT 25 mg****1. IME ZDRAVILA**

Ofev 25 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 25 mg nintedaniba (v obliki esilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mehke kapsule

60 × 1 mehka kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/14/979/009

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ofev 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PLASTENKO 25 mg****1. IME ZDRAVILA**

Ofev 25 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 25 mg nintedaniba (v obliki esilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mehke kapsule

60 mehkih kapsul
120 mehkih kapsul
180 mehkih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV>

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ofev 25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT 100 mg****1. IME ZDRAVILA**

Ofev 100 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mehke kapsule

30 × 1 mehka kapsula

60 × 1 mehka kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

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

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Ofev 100 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA ZA PRETISNI OMOT 150 mg****1. IME ZDRAVILA**

Ofev 150 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

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

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mehke kapsule

30 × 1 mehka kapsula

60 × 1 mehka kapsula

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRILLOVI PISAVI

Ofev 150 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

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

PRETISNI OMOT 25 mg

1. IME ZDRAVILA

Ofev 25 mg kapsule
nintedanib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pred uporabo ne odpirajte.

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

PRETISNI OMOT 100 mg

1. IME ZDRAVILA

Ofev 100 mg kapsule
nintedanib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pred uporabo ne odpirajte.

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

PRETISNI OMOT 150 mg

1. IME ZDRAVILA

Ofev 150 mg kapsule
nintedanib

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Boehringer Ingelheim (logotip)

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

Pred uporabo ne odpirajte.

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA PLASTENKO 25 mg****1. IME ZDRAVILA**

Ofev 25 mg mehke kapsule
nintedanib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena kapsula vsebuje 25 mg nintedaniba (v obliki esilata).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

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

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mehke kapsule

60 mehkih kapsul
120 mehkih kapsul
180 mehkih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

13. ŠTEVILKA SERIJE<, ENOTNE OZNAKE DAROVANJA IN IZDELKOV >

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Ofev 25 mg mehke kapsule nintedanib

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Ofev in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ofev vsebuje učinkovino nintedanib. Je zdravilo, ki spada v razred t. i. zaviralcev tirozin kinaz, in se uporablja za zdravljenje naslednjih bolezni:

Idiopatska pljučna fibroza (IPF) pri odraslih

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

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

Klinično pomembna progresivna fibrozirajoča intersticijska pljučna bolezen (IPB) pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let

Pri bolnikih z otroško intersticijsko pljučno boleznijo se lahko pojavi pljučna fibroza. V tem primeru tkivo v pljučih otrok in mladostnikov sčasoma postane zadebeljeno, toga in brazgotinasta. Zdravilo Ofev pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in togost pljuč.

Intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-IPB), pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let in več

Sistemska skleroza (SSc), ki jo imenujemo tudi skleroderma (in juvenilna sistemska skleroza pri otrocih in mladostnikih), je redka kronična avtoimunska bolezen, ki prizadene vezivno tkivo v številnih delih telesa. SSc povzroča fibrozo (zabrazgotinjenost in togost) kože in drugih notranjih organov, na primer pljuč. Kadar fibroza prizadene pljuča, se bolezen imenuje intersticijska pljučna bolezen (IPB), zato se stanje imenuje SSc-IPB. Fibroza v pljučih zmanjša zmožnost prenosa kisika v

krvni obtok in zmanjša se dihalna kapaciteta. Zdravilo Ofev pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in togost pljuč.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ofev

Ne jemljite zdravila Ofev

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- če imate ali ste imeli težave z jetri;
- če imate ali ste imeli težave z ledvicami ali če je bila v vašem urinu zaznana povečana količina beljakovin;
- če imate ali ste imeli težave s krvavitvijo;
- če jemljete zdravila za redčenje krvi (kot so varfarin, fenprokumon ali heparin) za preprečevanje strjevanja krvi;
- če jemljete pirfenidon, saj to lahko poveča tveganje za pojav driske, siljenja na bruhanje, bruhanja in težav z jetri;
- če imate ali ste imeli težave s srcem (na primer srčni infarkt);
- če ste pred kratkim prestali operacijo. Nintedanib lahko vpliva na celjenje ran. Zato je treba zdravljenje z zdravilom Ofev običajno pred načrtovano operacijo za nekaj časa prekiniti. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste lahko zdravljenje s tem zdravilom nadaljevali;
- če imate visok krvni tlak;
- če imate nenormalno visok krvni tlak v krvnih žilah pljuč (pljučna hipertenzija);
- če imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabeitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile.

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

Zdravnika takoj obvestite, če boste med jemanjem tega zdravila:

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

- so lahko znaki poškodbe krvnih žil, ki jo imenujemo trombotična mikroangiopatija (TMA);
- če se vam pojavijo simptomi, kot so glavobol, spremembe vida, zmedenost, epileptični napad ali druge nevrološke motnje, kot je šibkost v roki ali nogi, z visokim krvnim tlakom ali brez njega. To so lahko simptomi možganskega stanja, imenovanega sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome).

Otroci in mladostniki

Otroci, stari manj kot 6 let, ne smejo jemati zdravila Ofev.

Vaš zdravnik lahko redno opravlja zobozdravstvene preglede vsaj vsakih 6 mesecev, dokler se ne zaključi razvoj zobovja, in spremlja rast (s slikanjem kosti) enkrat letno v času, ko jemljete to zdravilo.

Druga zdravila in zdravilo Ofev

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

Zdravilo Ofev lahko medsebojno deluje z nekaterimi drugimi zdravili. Naslednja zdravila lahko na primer zvišajo ravni nintedaniba v krvi in s tem povečajo tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4, »Možni neželeni učinki«):

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

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

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

Nosečnost in dojenje

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

Nosečnost

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

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

Kontracepcija

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

Dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Ofev vsebuje sojin lecitin

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

3. Kako jemati zdravilo Ofev

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

Kapsule jemljite dvakrat na dan s približno 12-urnim časovnim presledkom, vsak dan ob približno istem času, na primer eno kapsulo zjutraj in eno zvečer. Tako boste zagotovili enakomerno količino nintedaniba v krvnem obtoku. Kapsule pogoltnite cele z vodo in jih ne žvečite. Priporočamo vam, da kapsule jemljete s hrano, torej med obrokom, tik pred njim ali takoj po njem. Kapsule ne smete odpreti ali drobiti (glejte poglavje 5, »Shranjevanje zdravila Ofev«).

Zaradi lažjega požiranja lahko kapsule vzamete z majhno količino (eno čajno žličko) mehke hrane, ki je hladna ali ima sobno temperaturo, na primer s čežano ali čokoladnim pudingom. Kapsule takoj pogoltnite in jih ne žvečite, da ostanejo cele.

Odrasli

Priporočeni odmerek je ena kapsula po 150 mg dvakrat na dan (skupaj 300 mg na dan).

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

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

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

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Priporočeni odmerek je odvisen od telesne mase bolnika.

Obvestite svojega zdravnika, če je kadar koli med zdravljenjem bolnikova telesna masa nižja od 13,5 kg.

Obvestite zdravnika, če imate težave z jetri.

Zdravnik bo določil pravilen odmerek. Zdravnik lahko odmerek med zdravljenjem prilagaja.

Če ne prenašate priporočenega dnevnega odmerka kapsul zdravila Ofev (glejte možne neželene učinke v poglavju 4), lahko zdravnik zmanjša dnevni odmerek zdravila Ofev.

Ne zmanjšujte odmerka in ne prekinite zdravljenja sami, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Odmerjanje kapsul zdravila Ofev pri otrocih in mladostnikih:

Razpon telesne mase v kilogramih (kg)	Odmerek zdravila Ofev v miligramih (mg)
13,5–22,9 kg	50 mg (dve 25-mg kapsuli) dvakrat na dan
23,0–33,4 kg	75 mg (tri 25-mg kapsule) dvakrat na dan
33,5–57,4 kg	100 mg (ena 100-mg kapsula ali štiri 25-mg kapsule) dvakrat na dan
57,5 kg in več	150 mg (ena 150-mg kapsula ali šest 25-mg kapsul) dvakrat na dan

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ofev, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ofev

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

Če ste prenehali jemati zdravilo Ofev

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

Driska lahko povzroči dehidracijo, tj. izgubo tekočine in pomembnih soli (elektrolitov, kot sta natrij ali kalij) iz telesa. Pri prvih znakih driske spijte veliko tekočine in se takoj posvetujte z zdravnikom.

Takoj, ko je mogoče, začnite jemati ustrezno zdravilo proti driski, npr. loperamid.

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

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

Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

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

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

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

- bruhanje
- izguba apetita
- zmanjšanje telesne mase
- krvavitev

- izpuščaj
- glavobol

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

- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- vnetje debelega črevesa
- resne težave z jetri
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- srbenje
- srčni infarkt
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v urinu (proteinurija)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- ledvična odpoved
- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)
- možgansko stanje s simptomi, kot so glavobol, spremembe vida, zmedenost, epileptični napad ali druge nevrološke motnje, kot je šibkost v roki ali nogi, z visokim krvnim tlakom ali brez njega (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (IPB) s progresivnim fenotipom

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

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

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

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

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

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

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- ledvična odpoved
- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)
- možgansko stanje s simptomi, kot so glavobol, spremembe vida, zmedenost, epileptični napad ali druge nevrološke motnje, kot je šibkost v roki ali nogi, z visokim krvnim tlakom ali brez njega (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

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

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

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

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

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

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

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

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- srčni infarkt
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v urinu (proteinurija)
- možgansko stanje s simptomi, kot so glavobol, spremembe vida, zmedenost, epileptični napad ali druge nevrološke motnje, kot je šibkost v roki ali nogi, z visokim krvnim tlakom ali brez njega (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Fibrozirajoča intersticijska pljučna bolezen (IPB) pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili podobni neželenim učinkom pri odraslih bolnikih. Če se pojavijo neželeni učinki, se posvetujte z zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Ofev

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Zdravilo Ofev shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Pretisni omot: Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenka: Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

Če pridete v stik z vsebino kapsule, si takoj umijte roke z veliko vode (glejte poglavje 3, »Kako jemati zdravilo Ofev«).

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ofev

- Učinkovina je nintedanib. Ena kapsula vsebuje 25 mg nintedaniba (v obliki esilata).
- Druge sestavine zdravila so:
Vsebina kapsule: srednjeveržni trigliceridi, trda maščoba, sojin lecitin (E322) (glejte poglavje 2, »Ne jemljite zdravila Ofev«)
Ovojnica kapsule: želatina, glicerol (85-odstotni), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172)
Tiskarsko črnilo: šelak, črni železov oksid (E172), propilenglikol (E1520)

Izgled zdravila Ofev in vsebina pakiranja

Zdravilo Ofev 25 mg mehke kapsule so neprozorne ovalne mehke želatinske kapsule oranžne barve (približno 8 × 5 mm), ki imajo na eni strani v črni barvi natisnjeno številko "25".

Na voljo so štiri velikosti pakiranj zdravila Ofev 25 mg kapsule:

- 60 × 1 mehka kapsula v perforiranih pretisnih omotih za posamezne odmerke iz aluminija/aluminija
- 60 mehkih kapsul v plastenki z navojnim pokrovčkom
- 120 mehkih kapsul v plastenki z navojnim pokrovčkom
- 180 mehkih kapsul v plastenki z navojnim pokrovčkom

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Navodilo za uporabo

Ofev 100 mg mehke kapsule nintedanib

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Ofev in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ofev vsebuje učinkovino nintedanib. Je zdravilo, ki spada v razred t. i. zaviralcev tirozin kinaz, in se uporablja za zdravljenje naslednjih bolezni:

Idiopatska pljučna fibroza (IPF) pri odraslih

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

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

Klinično pomembna progresivna fibrozirajoča intersticijska pljučna bolezen (IPB) pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let

Pri bolnikih z otroško intersticijsko pljučno boleznijo se lahko pojavi pljučna fibroza. V tem primeru tkivo v pljučih otrok in mladostnikov sčasoma postane zadebeljeno, toga in brazgotinasta. Zdravilo Ofev pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in togost pljuč.

Intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-IPB), pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let in več

Sistemska skleroza (SSc), ki jo imenujemo tudi skleroderma (in juvenilna sistemska skleroza pri otrocih in mladostnikih), je redka kronična avtoimunska bolezen, ki prizadene vezivno tkivo v številnih delih telesa. SSc povzroča fibrozo (zabrazgotinjenost in togost) kože in drugih notranjih organov, na primer pljuč. Kadar fibroza prizadene pljuča, se bolezen imenuje intersticijska pljučna bolezen (IPB), zato se stanje imenuje SSc-IPB. Fibroza v pljučih zmanjša zmoglost prenosa kisika v

krvni obtok in zmanjša se dihalna kapaciteta. Zdravilo Ofev pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in togost pljuč.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ofev

Ne jemljite zdravila Ofev

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- če imate ali ste imeli težave z jetri;
- če imate ali ste imeli težave z ledvicami ali če je bila v vašem urinu zaznana povečana količina beljakovin;
- če imate ali ste imeli težave s krvavitvijo;
- če jemljete zdravila za redčenje krvi (kot so varfarin, fenprokumon ali heparin) za preprečevanje strjevanja krvi;
- če jemljete pirfenidon, saj to lahko poveča tveganje za pojav driske, siljenja na bruhanje, bruhanja in težav z jetri;
- če imate ali ste imeli težave s srcem (na primer srčni infarkt);
- če ste pred kratkim prestali operacijo. Nintedanib lahko vpliva na celjenje ran. Zato je treba zdravljenje z zdravilom Ofev običajno pred načrtovano operacijo za nekaj časa prekiniti. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste lahko zdravljenje s tem zdravilom nadaljevali;
- če imate visok krvni tlak;
- če imate nenormalno visok krvni tlak v krvnih žilah pljuč (pljučna hipertenzija);
- če imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile.

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

Zdravnika takoj obvestite, če boste med jemanjem tega zdravila:

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

- so lahko znaki poškodbe krvnih žil, ki jo imenujemo trombotična mikroangiopatija (TMA);
- če se vam pojavijo simptomi, kot so glavobol, spremembe vida, zmedenost, epileptični napad ali druge nevrološke motnje, kot je šibkost v roki ali nogi, z visokim krvnim tlakom ali brez njega. To so lahko simptomi možganskega stanja, imenovanega sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome).

Otroci in mladostniki

Otroci, stari manj kot 6 let, ne smejo jemati zdravila Ofev.

Vaš zdravnik lahko redno opravlja zobozdravstvene preglede vsaj vsakih 6 mesecev, dokler se ne zaključi razvoj zobovja, in spremlja rast (s slikanjem kosti) enkrat letno v času, ko jemljete to zdravilo.

Druga zdravila in zdravilo Ofev

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

Zdravilo Ofev lahko medsebojno deluje z nekaterimi drugimi zdravili. Naslednja zdravila lahko na primer zvišajo ravni nintedaniba v krvi in s tem povečajo tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4, »Možni neželeni učinki«):

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

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

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

Nosečnost in dojenje

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

Nosečnost

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

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

Kontracepcija

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

Dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Ofev vsebuje sojin lecitin

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

3. Kako jemati zdravilo Ofev

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

Kapsule jemljite dvakrat na dan s približno 12-urnim časovnim presledkom, vsak dan ob približno istem času, na primer eno kapsulo zjutraj in eno zvečer. Tako boste zagotovili enakomerno količino nintedaniba v krvnem obtoku. Kapsule pogoltnite cele z vodo in jih ne žvečite. Priporočamo vam, da kapsule jemljete s hrano, torej med obrokom, tik pred njim ali takoj po njem. Kapsule ne smete odpreti ali drobiti (glejte poglavje 5, »Shranjevanje zdravila Ofev«).

Zaradi lažjega požiranja lahko kapsule vzamete z majhno količino (eno čajno žličko) mehke hrane, ki je hladna ali ima sobno temperaturo, na primer s čežano ali čokoladnim pudingom. Kapsule takoj pogoltnite in jih ne žvečite, da ostanejo cele.

Odrasli

Priporočeni odmerek je ena kapsula po 100 mg dvakrat na dan (skupaj 200 mg na dan).

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

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

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Priporočeni odmerek je odvisen od telesne mase bolnika.

Obvestite svojega zdravnika, če je kadar koli med zdravljenjem bolnikova telesna masa nižja od 13,5 kg.

Obvestite zdravnika, če imate težave z jetri.

Zdravnik bo določil pravilen odmerek. Zdravnik lahko odmerek med zdravljenjem prilagaja.

Če ne prenašate priporočenega dnevnega odmerka kapsul zdravila Ofev (glejte možne neželene učinke v poglavju 4), lahko zdravnik zmanjša dnevni odmerek zdravila Ofev.

Ne zmanjšujte odmerka in ne prekinite zdravljenja sami, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Odmerjanje kapsul zdravila Ofev pri otrocih in mladostnikih:

Razpon telesne mase v kilogramih (kg)	Odmerek zdravila Ofev v miligramih (mg)
13,5–22,9 kg	50 mg (dve 25-mg kapsuli) dvakrat na dan
23,0–33,4 kg	75 mg (tri 25-mg kapsule) dvakrat na dan
33,5–57,4 kg	100 mg (ena 100-mg kapsula ali štiri 25-mg kapsule) dvakrat na dan
57,5 kg in več	150 mg (ena 150-mg kapsula ali šest 25-mg kapsul) dvakrat na dan

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ofev, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ofev

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

Če ste prenehali jemati zdravilo Ofev

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

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

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

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

Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

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

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

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

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

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

- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- vnetje debelega črevesa
- resne težave z jetri
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- srbenje
- srčni infarkt
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v urinu (proteinurija)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- ledvična odpoved

- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)
- možgansko stanje s simptomi, kot so glavobol, spremembe vida, zmedenost, epileptični napad ali druge nevrološke motnje, kot je šibkost v roki ali nogi, z visokim krvnim tlakom ali brez njega (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (IPB) s progresivnim fenotipom

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

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

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

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

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

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

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- ledvična odpoved
- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)
- možgansko stanje s simptomi, kot so glavobol, spremembe vida, zmedenost, epileptični napad ali druge nevrološke motnje, kot je šibkost v roki ali nogi, z visokim krvnim tlakom ali brez njega (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

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

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

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

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

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

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

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

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- srčni infarkt
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v urinu (proteinurija)
- možgansko stanje s simptomi, kot so glavobol, spremembe vida, zmedenost, epileptični napad ali druge nevrološke motnje, kot je šibkost v roki ali nogi, z visokim krvnim tlakom ali brez njega (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Fibrozirajoča intersticijska pljučna bolezen (IPB) pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili podobni neželenim učinkom pri odraslih bolnikih. Če se pojavijo neželeni učinki, se posvetujte z zdravnikom.

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Ofev

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Zdravilo Ofev shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

Če pridete v stik z vsebino kapsule, si takoj umijte roke z veliko vode (glejte poglavje 3, »Kako jemati zdravilo Ofev«).

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ofev

- Učinkovina je nintedanib. Ena kapsula vsebuje 100 mg nintedaniba (v obliki esilata).

- Druge sestavine zdravila so:
Vsebina kapsule: srednjeveržni trigliceridi, trda maščoba, sojin lecitin (E322) (glejte poglavje 2, »Ne jemljite zdravila Ofev«)
Ovojnica kapsule: želatina, glicerol (85-odstotni), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172)

Izgled zdravila Ofev in vsebina pakiranja

Zdravilo Ofev 100 mg mehke kapsule so neprozorne podolgovate mehke želatinske kapsule v barvi breskve (približno 16 × 6 mm), ki imajo na eni strani oznako podjetja Boehringer Ingelheim in številko "100".

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

- 30 × 1 mehka kapsula v perforiranih pretisnih omotih za posamezne odmerke iz aluminija/aluminija
- 60 × 1 mehka kapsula v perforiranih pretisnih omotih za posamezne odmerke iz aluminija/aluminija

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarország
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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

Navodilo za uporabo

Ofev 150 mg mehke kapsule nintedanib

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Ofev in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Ofev vsebuje učinkovino nintedanib. Je zdravilo, ki spada v razred t. i. zaviralcev tirozin kinaz, in se uporablja za zdravljenje naslednjih bolezni:

Idiopatska pljučna fibroza (IPF) pri odraslih

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

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

Klinično pomembna progresivna fibrozirajoča intersticijska pljučna bolezen (IPB) pri otrocih in mladostnikih, starih od 6 do 17 let

Pri bolnikih z otroško intersticijsko pljučno boleznijo se lahko pojavi pljučna fibroza. V tem primeru tkivo v pljučih otrok in mladostnikov sčasoma postane zadebeljeno, toga in brazgotinasta. Zdravilo Ofev pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in togost pljuč.

Intersticijska pljučna bolezen, povezana s sistemsko sklerozo (SSc-IPB), pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let in več

Sistemska skleroza (SSc), ki jo imenujemo tudi skleroderma (in juvenilna sistemska skleroza pri otrocih in mladostnikih), je redka kronična avtoimunska bolezen, ki prizadene vezivno tkivo v številnih delih telesa. SSc povzroča fibrozo (zabrazgotinjenost in togost) kože in drugih notranjih organov, na primer pljuč. Kadar fibroza prizadene pljuča, se bolezen imenuje intersticijska pljučna bolezen (IPB), zato se stanje imenuje SSc-IPB. Fibroza v pljučih zmanjša zmoglost prenosa kisika v

krvni obtok in zmanjša se dihalna kapaciteta. Zdravilo Ofev pomaga zmanjšati nadaljnje brazgotinjenje in togost pljuč.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Ofev

Ne jemljite zdravila Ofev

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

Opozorila in previdnostni ukrepi

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

- če imate ali ste imeli težave z jetri;
- če imate ali ste imeli težave z ledvicami ali če je bila v vašem urinu zaznana povečana količina beljakovin;
- če imate ali ste imeli težave s krvavitvijo;
- če jemljete zdravila za redčenje krvi (kot so varfarin, fenprokumon ali heparin) za preprečevanje strjevanja krvi;
- če jemljete pirfenidon, saj to lahko poveča tveganje za pojav driske, siljenja na bruhanje, bruhanja in težav z jetri;
- če imate ali ste imeli težave s srcem (na primer srčni infarkt);
- če ste pred kratkim prestali operacijo. Nintedanib lahko vpliva na celjenje ran. Zato je treba zdravljenje z zdravilom Ofev običajno pred načrtovano operacijo za nekaj časa prekiniti. Zdravnik se bo odločil, kdaj boste lahko zdravljenje s tem zdravilom nadaljevali;
- če imate visok krvni tlak;
- če imate nenormalno visok krvni tlak v krvnih žilah pljuč (pljučna hipertenzija);
- če imate ali ste imeli anevrizmo (razširitev in oslabitev stene krvne žile) ali raztrganino v steni krvne žile.

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

Zdravnika takoj obvestite, če boste med jemanjem tega zdravila:

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

- so lahko znaki poškodbe krvnih žil, ki jo imenujemo trombotična mikroangiopatija (TMA);
- če se vam pojavijo simptomi, kot so glavobol, spremembe vida, zmedenost, epileptični napad ali druge nevrološke motnje, kot je šibkost v roki ali nogi, z visokim krvnim tlakom ali brez njega. To so lahko simptomi možganskega stanja, imenovanega sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES – posterior reversible encephalopathy syndrome).

Otroci in mladostniki

Otroci, stari manj kot 6 let, ne smejo jemati zdravila Ofev.

Vaš zdravnik lahko redno opravlja zobozdravstvene preglede vsaj vsakih 6 mesecev, dokler se ne zaključi razvoj zobovja, in spremlja rast (s slikanjem kosti) enkrat letno v času, ko jemljete to zdravilo.

Druga zdravila in zdravilo Ofev

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

Zdravilo Ofev lahko medsebojno deluje z nekaterimi drugimi zdravili. Naslednja zdravila lahko na primer zvišajo ravni nintedaniba v krvi in s tem povečajo tveganje za neželene učinke (glejte poglavje 4, »Možni neželeni učinki«):

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

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

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

Nosečnost in dojenje

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

Nosečnost

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

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

Kontracepcija

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

Dojenje

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

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

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

Zdravilo Ofev vsebuje sojin lecitin

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

3. Kako jemati zdravilo Ofev

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

Kapsule jemljite dvakrat na dan s približno 12-urnim časovnim presledkom, vsak dan ob približno istem času, na primer eno kapsulo zjutraj in eno zvečer. Tako boste zagotovili enakomerno količino nintedaniba v krvnem obtoku. Kapsule pogoltnite cele z vodo in jih ne žvečite. Priporočamo vam, da kapsule jemljete s hrano, torej med obrokom, tik pred njim ali takoj po njem. Kapsule ne smete odpreti ali drobiti (glejte poglavje 5, »Shranjevanje zdravila Ofev«).

Zaradi lažjega požiranja lahko kapsule vzamete z majhno količino (eno čajno žličko) mehke hrane, ki je hladna ali ima sobno temperaturo, na primer s čežano ali čokoladnim pudingom. Kapsule takoj pogoltnite in jih ne žvečite, da ostanejo cele.

Odrasli

Priporočeni odmerek je ena kapsula po 150 mg dvakrat na dan (skupaj 300 mg na dan).

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

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

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

Uporaba pri otrocih in mladostnikih

Priporočeni odmerek je odvisen od telesne mase bolnika.

Obvestite svojega zdravnika, če je kadar koli med zdravljenjem bolnikova telesna masa nižja od 13,5 kg.

Obvestite zdravnika, če imate težave z jetri.

Zdravnik bo določil pravilen odmerek. Zdravnik lahko odmerek med zdravljenjem prilagaja.

Če ne prenašate priporočenega dnevnega odmerka kapsul zdravila Ofev (glejte možne neželene učinke v poglavju 4), lahko zdravnik zmanjša dnevni odmerek zdravila Ofev.

Ne zmanjšujte odmerka in ne prekinite zdravljenja sami, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Odmerjanje kapsul zdravila Ofev pri otrocih in mladostnikih:

Razpon telesne mase v kilogramih (kg)	Odmerek zdravila Ofev v miligramih (mg)
13,5–22,9 kg	50 mg (dve 25-mg kapsuli) dvakrat na dan
23,0–33,4 kg	75 mg (tri 25-mg kapsule) dvakrat na dan
33,5–57,4 kg	100 mg (ena 100-mg kapsula ali štiri 25-mg kapsule) dvakrat na dan
57,5 kg in več	150 mg (ena 150-mg kapsula ali šest 25-mg kapsul) dvakrat na dan

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Ofev, kot bi smeli

Takoj se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Ofev

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

Če ste prenehali jemati zdravilo Ofev

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

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

4. Možni neželeni učinki

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

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

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

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

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

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

Idiopatska pljučna fibroza (IPF)

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

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

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

- bruhanje
- izguba apetita
- zmanjšanje telesne mase
- krvavitev

- izpuščaj
- glavobol

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

- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- vnetje debelega črevesa
- resne težave z jetri
- nizko število trombocitov (trombocitopenija)
- visok krvni tlak (hipertenzija)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- srbenje
- srčni infarkt
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v urinu (proteinurija)

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- ledvična odpoved
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)
- možgansko stanje s simptomi, kot so glavobol, spremembe vida, zmedenost, epileptični napad ali druge nevrološke motnje, kot je šibkost v roki ali nogi, z visokim krvnim tlakom ali brez njega (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Druge kronične fibrozirajoče intersticijske pljučne bolezni (IPB) s progresivnim fenotipom

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

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

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

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

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

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

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- ledvična odpoved
- razširitev in oslabitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)
- možgansko stanje s simptomi, kot so glavobol, spremembe vida, zmedenost, epileptični napad ali druge nevrološke motnje, kot je šibkost v roki ali nogi, z visokim krvnim tlakom ali brez njega (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

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

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

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

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

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

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

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

Neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- srčni infarkt
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis)
- zlatenica, ki je rumeno obarvanje kože in očesnih beločnic zaradi visokih ravni bilirubina
- razširitev in oslabeitev stene krvne žile ali raztrganina v steni krvne žile (anevrizme in disekcije arterij)
- izpadanje las (alopecija)
- povečana količina beljakovin v urinu (proteinurija)
- možgansko stanje s simptomi, kot so glavobol, spremembe vida, zmedenost, epileptični napad ali druge nevrološke motnje, kot je šibkost v roki ali nogi, z visokim krvnim tlakom ali brez njega (sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije)

Fibrozirajoča intersticijska pljučna bolezen (IPB) pri otrocih in mladostnikih

Neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih so bili podobni neželenim učinkom pri odraslih bolnikih. Če se pojavijo neželeni učinki, se posvetujte z zdravnikom

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Ofev

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Zdravilo Ofev shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

Če pridete v stik z vsebino kapsule, si takoj umijte roke z veliko vode (glejte poglavje 3, »Kako jemati zdravilo Ofev«).

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

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Ofev

- Učinkovina je nintedanib. Ena kapsula vsebuje 150 mg nintedaniba (v obliki esilata).
- Druge sestavine zdravila so:
Vsebina kapsule: srednjeveržni trigliceridi, trda maščoba, sojin lecitin (E322) (glejte poglavje 2, »Ne jemljite zdravila Ofev«)
Ovojnica kapsule: želatina, glicerol (85-odstotni), titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172)

Izgled zdravila Ofev in vsebina pakiranja

Zdravilo Ofev 150 mg mehke kapsule so rjave, neprozorne podolgovate mehke želatinske kapsule (približno 18 × 7 mm), ki imajo na eni strani oznako podjetja Boehringer Ingelheim in številko "150".

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

- 30 × 1 mehka kapsula v perforiranih pretisnih omotih za posamezne odmerke iz aluminija/aluminija
- 60 × 1 mehka kapsula v perforiranih pretisnih omotih za posamezne odmerke iz aluminija/aluminija

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarország
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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

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