

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ofev 100 mg mīkstās kapsulas

Ofev 150 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Ofev 100 mg mīkstās kapsulas

Viena mīkstā kapsula satur 100 mg nintedaniba (esilāta veidā) (*nintedanibum*)

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 100 mg mīkstā kapsula satur 1,2 mg sojas lecitīna.

Ofev 150 mg mīkstās kapsulas

Viena mīkstā kapsula satur 150 mg nintedaniba (esilāta veidā) (*nintedanibum*)

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra 150 mg mīkstā kapsula satur 1,8 mg sojas lecitīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula (kapsula).

Ofev 100 mg mīkstās kapsulas

Ofev 100 mg mīkstās kapsulas ir oranži-dzeltenas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas mīkstā želatīna kapsulas (aptuveni 16 x 6 mm) ar Boehringer Ingelheim uzņēmuma simbola un skaitļa “100” marķējumu vienā pusē.

Ofev 150 mg mīkstās kapsulas

Ofev 150 mg mīkstās kapsulas ir brūnas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas, mīkstā želatīna kapsulas (aptuveni 18 x 7 mm) ar Boehringer Ingelheim uzņēmuma simbola un skaitļa “150” marķējumu vienā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Ofev ir paredzēts pieaugušo pacientu ar idiopātisku pulmonālu fibrozi (IPF) ārstēšanai.

Ofev ir arī paredzēts pieaugušo pacientu ar citām hroniskām fibrozējošām intersticiālām plaušu slimībām (*interstitial lung diseases* ILD) ar progresējošu fenotipu ārstēšanai (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ofev ir paredzēts pieaugušo pacientu ar sistēmisko sklerozi saistītu intersticiālu plaušu slimību (*systemic sclerosis associated interstitial lung disease* SSc-ILD) ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Terapija jāuzsāk ārstam ar pieredzi to slimību ārstēšanā, kurām Ofev ir apstiprināts.

Devas

Pieaugušie

Ieteicamā nintedaniba deva ir 150 mg divas reizes dienā, ko lieto ar aptuveni 12 stundu intervālu. Devu 100 mg divas reizes dienā ieteicams lietot tikai tiem pacientiem, kuriem ir devas 150 mg divas reizes dienā nepanesība.

Ja deva ir izlaista, lietošanu atsāk nākamajā plānotajā ieteicamās devas lietošanas reizē. Ja deva ir izlaista, pacients nedrīkst lietot papildu devu. Nedrīkst pārsniegt maksimālo ieteicamo dienas devu 300 mg.

Devas pielāgošana

Papildus simptomātiskai ārstēšanai (ja nepieciešams) ar Ofev lietošanu saistītu nevēlamu blakusparādību gadījumā (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu) var būt jāsamazina deva vai uz laiku jāpārtrauc Ofev lietošana līdz brīdim, kad konkrētās nevēlamās blakusparādības samazinās līdz līmenim, kas ļauj turpināt terapiju. Ofev terapiju var atsākt ar pilnu devu (150 mg divas reizes dienā pieaugušiem pacientiem) vai samazinātu devu (100 mg divas reizes dienā pieaugušiem pacientiem). Ja pieaugušam pacientam ir devas 100 mg divas reizes dienā nepanesība, Ofev terapija ir jāpārtrauc.

Ja, neskatoties uz atbilstošu simptomātisku ārstēšanu (tai skaitā pretvemšanas terapiju), pacientam nepāriet caureja, slikta dūša un/vai vemšana, var būt nepieciešams samazināt devu vai uz laiku pārtraukt ārstēšanu. Ārstēšanu var atsākt ar samazinātu devu (100 mg divas reizes dienā pieaugušiem pacientiem) vai pilnu devu (150 mg divas reizes dienā pieaugušiem pacientiem). Ja, neskatoties uz simptomātisku ārstēšanu, saglabājas smaga caureja, slikta dūša un/vai vemšana, Ofev terapija ir jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ja lietošana tiek pārtraukta sakarā ar to, ka aspartātaminotransferāzes (ASAT) vai alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis > 3x reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR), pēc tam, kad ir atjaunojušies sākotnējie transamināžu līmeņi, ārstēšanu ar Ofev drīkst atsākt ar samazinātu devu (100 mg divas reizes dienā pieaugušiem pacientiem), to vēlāk palielinot līdz pilnajai devai (150 mg divas reizes dienā pieaugušiem pacientiem) (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadi)

Gados vecākiem pacientiem kopumā nenovēroja atšķirīgu drošumu un efektivitāti. *A-priori* devas pielāgošana gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama. Lai kontrolētu nevēlamās blakusparādības, ≥ 75 gadus veciem pacientiem, visticamāk, var būt jāsamazina deva (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Sākumdevas pielāgošana nav nepieciešama pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Nintedaniba drošums, efektivitāte un farmakokinētika nav pētīti pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 30 ml/min).

Aknu darbības traucējumi

Pieaugušiem pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) ieteicamā Ofev deva ir 100 mg divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu intervālu. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) ir jāapsver ārstēšanas pārtraukšana vai izbeigšana, lai nodrošinātu nevēlamu blakusparādību ārstēšanu. Nintedaniba drošums un efektivitāte nav pētīti pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kas klasificēti kā B un C klase pēc *Child Pugh* klasifikācijas. Pacientiem ar vidēji smagiem (*Child Pugh B*) un smagiem (*Child Pugh C*) aknu darbības traucējumiem ārstēšana ar Ofev nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Nintedanību nedrīkst lietot bērniem (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Ofev ir paredzēts iekšķīgai lietošanai. Kapsulas jālieto ēšanas laikā, norijot veselas un uzdzerot ūdeni, un tās nedrīkst košļāt. Kapsulu nedrīkst atvērt vai sasmalcināt (skatīt 6.6. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

- Grūtniecība (skatīt 4.6. apakšpunktu).
- Paaugstināta jutība pret nintedanību, zemesriekstiem vai soju, vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Caureja

Klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu) visbiežāk ziņotā ar kuņģa-zarnu traktu saistītā nevēlamā blakusparādība bija caureja (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumam pacientu šī nevēlamā blakusparādība izpaudās viegli līdz vidēji smagi un radās ārstēšanas pirmo 3 mēnešu laikā.

Pēcregistrācijas periodā ziņots par nopietniem caurejas gadījumiem, kas izraisīja dehidratāciju un elektrolītu līdzsvara traucējumus. Pacienti jāārstē, parādoties pirmajām pazīmēm, nodrošinot pietiekamu hidratāciju un lietojot atbilstošus pretcaurejas līdzekļus, piemēram, loperamīdu, un var būt nepieciešams samazināt devu vai uz laiku pārtraukt terapiju. Ārstēšanu ar Ofev var atsākt ar samazinātu devu vai pilno devu (skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas pielāgošana"). Ja, neskatoties uz simptomātisku ārstēšanu, smaga caureja nepāriet, Ofev terapija ir jāpārtrauc.

Slikta dūša un vemšana

Slikta dūša un vemšana bija bieži ziņotās kuņģa-zarnu trakta nevēlamās blakusparādības (skatīt 4.8. apakšpunktu). Vairumam pacientu slikta dūša un vemšana bija viegla vai vidēji smaga. Klīniskajos pētījumos slikta dūša dēļ Ofev lietošanu pārtrauca līdz 2,1% pacientu, un vemšanas dēļ Ofev lietošanu pārtrauca līdz 1,4% pacientu.

Ja, neskatoties uz atbilstošu simptomātisku ārstēšanu (tai skaitā pretvemšanas terapiju), simptomi nepāriet, var būt nepieciešams samazināt devu vai uz laiku pārtraukt ārstēšanu. Ārstēšanu var atsākt ar samazinātu devu vai pilno devu (skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas pielāgošana"). Nepārejošu smagu simptomu gadījumā Ofev terapija ir jāpārtrauc.

Aknu darbība

Ofev drošums un efektivitāte nav pētīti pacientiem ar vidēji smagiem (*Child Pugh B*) vai smagiem (*Child Pugh C*) aknu darbības traucējumiem. Tāpēc šādiem pacientiem Ofev terapija nav ieteicama (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pamatojoties uz pastiprināto iedarbību, pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) var būt augstāks nevēlamo blakusparādību risks. Pieaugušiem pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh A*) ir jālieto mazāka Ofev deva (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Nintedaniba terapijas laikā novēroti zāļu izraisīti aknu bojājumu gadījumi, tai skaitā smagi aknu bojājumu gadījumi ar letālu iznākumu. Vairums aknu bojājumu radās ārstēšanas pirmo trīs mēnešu laikā. Tāpēc aknu transamināžu un bilirubīna līmenis ir jāpārbauda pirms ārstēšanas ar Ofev uzsākšanas un pirmā mēneša laikā. Pēc tam pacienti ir regulāri jākontrolē nākamo divu ārstēšanas mēnešu laikā un periodiski pēc tam, piem., katra pacienta apmeklējuma laikā vai atkarībā no klīniskās ainas.

Aknu enzīmu līmeņa (ALAT, ASAT, sārmainās fosfatāzes (SF) līmeņa asinīs, gamma glutamiltransferāzes (GGT), skatīt 4.8. apakšpunktu) un bilirubīna līmeņa paaugstināšanās pēc devas samazināšanas vai devas lietošanas pārtraukšanas vairumā gadījumu bija atgriezeniska. Ja

transamināžu (ASAT vai ALAT) līmenis paaugstinās > 3x NAR, ir ieteicams samazināt devu vai uz laiku pārtraukt Ofev terapiju, un pacients ir rūpīgi jānovēro. Kad ir atjaunojušies transamināžu līmeņa sākotnējie rādītāji, ārstēšanu ar Ofev var atsākt ar pilno devu vai samazinātu devu, pēc tam to palielinot līdz pilnajai devai (skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas pielāgošana"). Ja jebkuru aknu rādītāju paaugstināšanās ir saistīta ar klīniskām aknu bojājumu pazīmēm vai simptomiem (piem., dzelti), ārstēšana ar Ofev ir pilnīgi jāpārtrauc. Ir jāizpēta citi aknu enzīmu līmeņu paaugstināšanās cēloņi.

Pieaugušiem pacientiem ar mazu ķermeņa masu (< 65 kg), Āzijas izcelsmes pacientiem un sievietēm ir augstāks aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās risks. Nintedanība iedarbība, palielinoties pacienta vecumam, palielinājās lineāri, kas var izraisīt lielāku aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanās risku (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar šiem riska faktoriem ieteicama rūpīga kontrole.

Nieru darbība

Lietojot nintedanību, ziņots par nieru darbības traucējumiem/nieru mazspējas gadījumiem, atsevišķos gadījumos ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Nintedanība terapijas laikā pacienti ir jākontrolē, īpašu uzmanību pievēršot pacientiem ar nieru darbības traucējumu/nieru mazspējas riska faktoriem. Nieru darbības traucējumu/nieru mazspējas gadījumā jāapsver terapijas pielāgošana (skatīt 4.2. apakšpunktu "Devas pielāgošana").

Asinošana

Vaskulārā endotēlija augšanas faktora receptora (*Vascular endothelial growth factor receptor*, *VEGFR*) inhibīcija var būt saistīta ar paaugstinātu asiņošanas risku.

Klīniskajos pētījumos netika iekļauti pacienti ar zināmu asiņošanas risku, tai skaitā pacienti ar iedzimtu noslieci uz asiņošanu, kā arī pacienti, kuri saņēma pilnas devas antikoagulācijas terapiju. Pēcregistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par mazāk būtiskiem un būtiskiem asiņošanas gadījumiem, daži no kuriem bija letāli (tai skaitā pacientiem, kuri saņem vai nesaņem antikoagulantu terapiju vai citas zāles, kas var izraisīt asiņošanu). Šī iemesla dēļ šādus pacientus drīkst ārstēt ar Ofev tikai tad, ja paredzamais ieguvums ir lielāks nekā iespējamais risks.

Arteriālas trombembolijas gadījumi

No klīniskajiem pētījumiem bija izslēgti pacienti ar nesenu miokarda infarktu vai insultu anamnēzē. Klīniskajos pētījumos pieaugušiem pacientiem retāk tika ziņots par arteriālas trombembolijas gadījumiem (2,5% Ofev grupā, salīdzinot ar 0,7% placebo grupā INPULSIS pētījumos; 0,9% Ofev grupā, salīdzinot ar 0,9% placebo grupā INBUILD pētījumā; 0,7% Ofev grupā, salīdzinot ar 0,7% placebo grupā SENCIS pētījumā). INPULSIS pētījumos Ofev grupā lielākam pacientu īpatsvaram novēroja miokarda infarktu (1,6%), salīdzinot ar placebo grupu (0,5%), turpretim par išēmisko sirds slimību liecinošo nevēlamo blakusparādību sastopamība Ofev un placebo grupā bija līdzīga. INBUILD pētījumā tika ziņots par retiem miokarda infarkta gadījumiem: 0,9% Ofev grupā, salīdzinot ar 0,9% placebo grupā. SENCIS pētījumā miokarda infarkts tika novērots reti placebo grupā (0,7%) un netika novērots Ofev grupā.

Ārstējot pacientus ar paaugstinātu kardiovaskulāro risku, tai skaitā koronāro sirds slimību, ir jāievēro piesardzība. Ārstēšanas pārtraukšana jāapsver pacientiem, kuriem rodas akūtas miokarda išēmijas pazīmes vai simptomi.

Aneirismas un artēriju disekcijas

VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms Ofev terapijas šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Venoza trombembolija

Klīniskajos pētījumos ar nintedanību ārstētiem pacientiem nenovēroja paaugstinātu venozās trombembolijas risku. Ņemot vērā nintedanība darbības mehānismu, pacientiem var būt augstāks trombembolisku notikumu risks.

Kuņģa-zarnu trakta perforācijas un išēmisks kolīts

Klīniskajos pētījumos pieaugušiem pacientiem perforāciju biežums bija līdz 0,3% abās ārstēšanas grupās. Ņemot vērā nintedanība darbības mehānismu, pacientiem var būt augstāks kuņģa-zarnu trakta

perforāciju risks. Pēcregistrācijas periodā ir saņemti ziņojumi par kuņģa-zarnu trakta perforācijas gadījumiem un išēmiska kolīta gadījumiem, no kuriem daži bija letāli. Īpaša piesardzība jāievēro, ārstējot pacientus, kuriem iepriekš bija vēdera dobuma operācijas, peptiska čūla anamnēzē, divertikuloze vai kuri vienlaicīgi saņēma kortikosteroīdus vai NPL. Ofev terapiju drīkst sākt tikai vismaz 4 nedēļas pēc vēdera dobuma operācijas. Pacientiem, kuriem rodas kuņģa-zarnu trakta perforācija vai išēmisks kolīts, Ofev terapija pilnīgi jāpārtrauc. Izņēmuma kārtā Ofev lietošanu var atsākt pēc išēmiskā kolīta pilnīgas izzušanas un rūpīgas pacienta stāvokļa un citu riska faktoru novērtēšanas.

Nefrotiska proteinūrija un trombotiska mikroangiopātija

Pēcregistrācijas periodā ziņots par ļoti retiem nefrotiskas proteinūrijas gadījumiem ar nieru darbības traucējumiem un bez tiem. Atsevišķos gadījumos histoloģiskā atradne atbilda glomerulārai mikroangiopātijai ar vai bez trombu veidošanos nieru asinsvados. Pēc Ofev lietošanas pārtraukšanas simptomi izzuda, bet dažos gadījumos novēroja reziduālu proteinūriju. Pacientiem, kuriem rodas nefrotiskā sindroma pazīmes vai simptomi, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana.

VEGF inhibitori bija saistīti ar trombotisku mikroangiopātiju (TMA), ieskaitot dažus gadījumus, kas ziņoti par nintedanibu. Ja pacientam, kurš saņem nintedanibu, novēro laboratorisku vai klīnisku atradi, kas saistītas ar TMA, ārstēšana ar nintedanibu jāpārtrauc un jāveic rūpīga TMA novērtēšana.

Hipertensija

Ofev lietošana var izraisīt asinsspiediena paaugstināšanos. Sistēmiskais asinsspiediens ir jāmēra periodiski un atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Pulmonāla hipertensija

Dati par Ofev lietošanu pacientiem ar pulmonālu hipertensiju ir ierobežoti.

Pacienti ar nozīmīgu pulmonālo hipertensiju (sirds minūtes indekss ≤ 2 l/min/m² vai epoprostenols/treprostīnīls parenterāli, vai nozīmīga sirds labās puses mazspēja) tika izslēgti no INBUILD un SENCIS pētījumiem.

Pacientus ar smagu pulmonālo hipertensiju nedrīkst ārstēt ar Ofev. Pacientiem ar vieglu un vidēji smagu pulmonālu hipertensiju ieteicama rūpīga kontrole.

Brūču dzīšanas komplikācijas

Klīniskajos pētījumos netika konstatēts lielāks brūču dzīšanas traucējumu biežums. Ņemot vērā tā iedarbības mehānismu, nintedanibs var kavēt brūču dzīšanu. Speciāli pētījumi par nintedaniba ietekmi uz brūču dzīšanu nav veikti. Tāpēc Ofev terapija jāuzsāk vai, perioperatīvas pārtraukšanas gadījumā, jāatsāk tikai, pamatojoties uz klīnisku atzinumu par pietiekamu brūču dzīšanu.

Vienlaicīga lietošana ar pīrfenidonu

Nintedaniba un pīrfenidona vienlaicīga lietošana tika pētīta speciālā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar IPF. Pamatojoties uz šiem pētījuma rezultātiem, nav pierādījumu par nozīmīgu farmakokinētisku zāļu savstarpējo mijiedarbību kombinētas nintedaniba un pīrfenidona terapijas laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Ņemot vērā abu zāļu drošuma profilu līdzību, var sagaidīt nevēlamo blakusparādību summēšanos, ieskaitot kuņģa-zarnu trakta nevēlamās blakusparādības un aknu darbības traucējumus. Pīrfenidona vienlaicīgās lietošanas ieguvuma un riska attiecība nav pierādīta.

Ietekme uz QT intervālu

Klīnisko pētījumu programmā netika iegūti pierādījumi, ka nintedanibs pagarina QT intervālu (5.1. apakšpunkts). Tā kā daži citi tirozīnkināzes inhibitori ietekmē QT intervālu, ir jāievēro piesardzība, lietojot nintedanibu pacientiem, kuriem ir iespējama QTc intervāla pagarināšanās.

Alerģiska reakcija

Ir zināms, ka sojas izstrādājumu lietošana uzturā personām ar sojas alerģiju izraisa alerģiskas reakcijas, tai skaitā smagu anafilaksi. Pacientiem ar zināmu alerģiju pret zemesriekstu proteīnu ir paaugstināts smagu reakciju pret sojas izstrādājumiem risks.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

P-glikoproteīns (P-gp)

Nintedanibs ir P-gp substrāts (skatīt 5.2. apakšpunktu). Lietošana kopā ar spēcīgu P-gp inhibitoru ketokonazolu palielināja nintedaniba iedarbību 1,61 reizi, pamatojoties uz AUC, un 1,83 reizes, pamatojoties uz C_{max} speciālā zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā. Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumā ar spēcīgu P-gp inducētāju rifampicīnu, nintedaniba iedarbība samazinājās līdz 50,3%, pamatojoties uz AUC, un līdz 60,3%, pamatojoties uz C_{max} , lietojot kopā ar rifampicīnu salīdzinot ar nintedaniba monoterapiju. Lietojot vienlaicīgi ar Ofev, spēcīgie P-gp inhibitori (piemēram, ketokonazols, eritromicīns vai ciklosporīns) var palielināt nintedaniba iedarbību. Tādos gadījumos pacienti ir rūpīgi jāuzrauga, lai noteiktu nintedaniba panesamību. Nevēlamo blakusparādību kontrolēšanai var būt nepieciešama Ofev terapijas pārtraukšana, devas samazināšana vai terapijas izbeigšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Spēcīgi P-gp inducētāji (piemēram, rifampicīns, karbamazepīns, fenitoīns un asinszāle) var samazināt nintedaniba iedarbību. Ir jāapsver iespēja izvēlēties citas vienlaicīgi lietojamās zāles bez P-gp indukcijas potenciāla vai ar minimālu P-gp indukcijas potenciālu.

Citohroma (CYP) enzīmi

CYP ceļi bija tikai neliela nintedaniba biotransformācijas daļa. Nintedanibs un tā metabolīti, brīvās skābes daļa BIBF 1202 un tās glikuronīds BIBF 1202 neinhibēja vai neinducēja CYP enzīmus preklīniskajos pētījumos (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tāpēc zāļu savstarpējās mijiedarbības iespējamība ar nintedanību, pamatojoties uz CYP metabolismu, tiek uzskatīta par zemu.

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Nintedaniba vienlaicīga lietošana ar iekšķīgi lietojamiem hormonāliem kontracepcijas līdzekļiem nozīmīgi neietekmēja iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nintedaniba vienlaicīga lietošana ar bosentānu nemainīja nintedaniba farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija

Nintedanibs var kaitēt cilvēka auglim (skatīt 5.3. apakšpunktu). Sievietēm reproduktīvā vecumā jāiesaka izvairīties no grūtniecības Ofev terapijas laikā un izmantot augsti efektīvas kontracepcijas metodes, uzsākot Ofev lietošanu, terapijas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc Ofev pēdējās devas. Nintedanibs būtiski neietekmē etinilestradiola un levonorgestrela iedarbību plazmā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti var traucēt vemšana un/vai caureja, kā arī citi stāvokļi, kas var ietekmēt šo līdzekļu uzsūkšanos. Sievietēm, kuras lieto iekšķīgi lietojamus hormonālos kontracepcijas līdzekļus un kurām rodas šādi stāvokļi, jāiesaka papildus izmantot citu augsti efektīvu kontracepcijas metodi.

Grūtniecība

Informācija par Ofev lietošanu sievietēm grūtniecības laikā nav pieejama, bet preklīniskie pētījumi ar dzīvniekiem pierāda šīs aktīvās vielas reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā nintedanibs var kaitēt arī cilvēka auglim, to nedrīkst lietot grūtniecības laikā (skatīt 4.3. apakšpunktu) un pirms ārstēšanas ar Ofev un tās laikā atbilstoši jāveic grūtniecības tests.

Pacientēm jādod norādījumi informēt savu ārstu vai farmaceitu, ja Ofev terapijas laikā iestājas grūtniecība.

Ja Ofev lietošanas laikā pacientei iestājas grūtniecība, terapija jāpārtrauc un jānovērtē iespējamais risks auglim.

Barošana ar krūti

Informācijas par nintedaniba un tā metabolītu izdalīšanos cilvēka pienā nav.

Preklīniskie pētījumi liecina, ka neliels nintedaniba un tā metabolītu daudzums ($\leq 0,5\%$ no lietotās devas) izdalījās žurku mātišu pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem. Terapijas laikā ar Ofev bērna barošana ar krūti ir jāpārtrauc.

Fertilitāte

Pamatojoties uz preklīniskiem pētījumiem, nav iegūti pierādījumi par vīriešu fertilitātes traucējumiem (skatīt 5.3. apakšpunktu). Subhroniskas un hroniskas toksicitātes pētījumos nav gūti pierādījumi par nelabvēlīgu ietekmi uz žurku mātišu fertilitāti sistēmiskās iedarbības līmenī, kurš ir pielīdzināms līmenim, lietojot maksimālo ieteicamo devu cilvēkam (MIDC) 150 mg divas reizes dienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ofev maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem jāiesaka būt piesardzīgiem, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus Ofev terapijas laikā.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības saistībā ar nintedaniba lietošanu bija caureja, slikta dūša un vemšana, sāpes vēderā, samazināta ēstgriba, ķermeņa masas samazināšanās un aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanās.

Informāciju par atsevišķu nevēlamo blakusparādību ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

1. tabulā ir sniegts zāļu nevēlamo blakusparādību (*adverse drug reactions*, ADR) kopsavilkums pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas (OSK) un biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $< 1/1000$); ļoti reti ($< 1/10\ 000$), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums pēc biežuma kategorijas

Biežums			
Orgānu sistēmu klasifikācija vēlamais termins	Idiopātiska pulmonāla fibroze	Citas hroniskas fibrozējošas ILD ar progresējošu fenotipu	Sistēmiska skleroze, kas saistīta ar intersticiālu plaušu slimību
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi			
Trombocitopēnija	Retāk	Retāk	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi			
Ķermeņa masas samazināšanās	Bieži	Bieži	Bieži
Samazināta ēstgriba	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Dehidratācija	Retāk	Retāk	Nav zināmi
Sirds funkcijas traucējumi			
Miokarda infarkts	Retāk	Retāk	Nav zināmi
Asinsvadu sistēmas traucējumi			
Asiņošana (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Bieži	Bieži	Bieži
Hipertensija	Retāk	Bieži	Bieži
Aneirismas un artēriju disekcijas	Nav zināmi	Nav zināmi	Nav zināmi
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi			
Caureja	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Slikta dūša	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Sāpes vēderā	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Vemšana	Bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Pankreatīts	Retāk	Retāk	Nav zināmi
Kolīts	Retāk	Retāk	Retāk
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi			
Zāļu izraisīts aknu bojājums	Retāk	Bieži	Retāk
Paaugstināti aknu enzīmu rādītāji	Ļoti bieži	Ļoti bieži	Ļoti bieži
Paaugstināts alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis	Bieži	Ļoti bieži	Bieži
Paaugstināts aspartātaminotransferāzes (ASAT) līmenis	Bieži	Bieži	Bieži
Paaugstināts gamma glutamiltransferāzes (GGT) līmenis	Bieži	Bieži	Bieži
Hiperbilirubinēmija	Retāk	Retāk	Nav zināmi
Paaugstināts sārmainās fosfatāzes (SF) līmenis asinīs	Retāk	Bieži	Bieži
Ādas un zemādas audu bojājumi			
Izsitumi	Bieži	Bieži	Retāk
Nieze	Retāk	Retāk	Retāk
Alopēcija	Retāk	Retāk	Nav zināmi
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi			
Nieru mazspēja (skatīt 4.4. apakšpunktu)	Nav zināmi	Nav zināmi	Retāk
Proteinūrija	Retāk	Retāk	Nav zināmi
Nervu sistēmas traucējumi			
Galvassāpes	Bieži	Bieži	Bieži

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Caureja

Klīniskajos pētījumos (skatīt 5.1. apakšpunktu) caureja bija visbiežāk ziņotā kuņģa-zarnu trakta blakusparādība. Vairumam pacientu blakusparādība bija viegla līdz vidēji smaga. Vairāk nekā divas trešdaļas pacientu, kuriem radās caureja, par tās sākšanos ziņoja jau ārstēšanas pirmo trīs mēnešu laikā. Vairumam pacientu lietoja pretcaurejas terapiju, samazināja devu vai uz laiku pārtrauca ārstēšanu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos ziņoto caurejas gadījumu apkopojums uzskaitīts 2. tabulā.

2. tabula. Caureja klīniskajos pētījumos 52 nedēļu laikā

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Caureja	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Smaga caureja	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Caureja, kas izraisīja Ofev devas samazināšanu	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Caureja, kas izraisīja Ofev lietošanas pārtraukšanu	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Paaugstināti aknu enzīmu rādītāji

INPULSIS pētījumos par aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu) ziņoja 13,6% ar Ofev ārstēto pacientu, salīdzinot ar 2,6% pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo. INBUILD pētījumā par aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanos ziņoja 22,6% ar Ofev ārstēto pacientu, salīdzinot ar 5,7% pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo. SENSCIS pētījumā par aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanos ziņoja 13,2% ar Ofev ārstēto pacientu, salīdzinot ar 3,1% pacientu, kuri tika ārstēti ar placebo. Aknu enzīmu rādītāju paaugstināšanās bija atgriezeniska un nebija saistīta ar aknu slimības klīniskām izpausmēm.

Papildu informāciju par īpašajām pacientu grupām, ieteicamajiem pasākumiem un devas pielāgošanu caurejas un paaugstinātu aknu enzīmu rādītāju gadījumā skatīt attiecīgi 4.4. un 4.2. apakšpunktā.

Asiņošana

Klīniskajos pētījumos asiņošanas biežums pacientiem Ofev grupā bija nedaudz lielāks nekā placebo grupā vai līdzīgs abās ārstēšanas grupās (10,3% Ofev grupā, salīdzinot ar 7,8% placebo grupā INPULSIS pētījumos; 11,1% Ofev grupā, salīdzinot ar 12,7% placebo grupā INBUILD pētījumā; 11,1% Ofev grupā, salīdzinot ar 8,3% placebo grupā SENSCIS pētījumā). Visbiežāk ziņotā ar asiņošanu saistītā blakusparādība bija nebūtiska deguna asiņošana. Nopietnu asiņošanas epizožu sastopamības biežums abās ārstēšanas grupās bija neliels (1,3% Ofev grupā, salīdzinot ar 1,4% placebo grupā INPULSIS pētījumos; 0,9% Ofev grupā, salīdzinot ar 1,5% placebo grupā INBUILD pētījumā; 1,4% Ofev grupā, salīdzinot ar 0,7% placebo grupā SENSCIS pētījumā).

Pēcreģistrācijas periodā saņemtie ziņojumi par asiņošanu ietver, bet neaprobežojas ar asiņošanu kuņģa-zarnu traktā, elpošanas un centrālajā nervu sistēmā, bet visbiežāk asiņošana novērota kuņģa-zarnu traktā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Proteinūrija

Klīniskajos pētījumos proteinūrijas biežums pacientiem bija neliels un līdzīgs abās ārstēšanās grupās (0,8% Ofev grupā, salīdzinot ar 0,5% placebo grupā INPULSIS pētījumos; 1,5% Ofev grupā, salīdzinot ar 1,8% placebo grupā INBUILD pētījumā; 1,0% Ofev grupā, salīdzinot ar 0,0% placebo grupā SENSCIS pētījumā). Par nefrotisko sindromu klīniskajos pētījumos neziņoja. Pēcreģistrācijas periodā ziņots par ļoti retiem nefrotiskas proteinūrijas gadījumiem ar nieru darbības traucējumiem un bez tiem. Atsevišķos gadījumos histoloģiskā atrade atbilda glomerulārai mikroangiopātijai ar vai bez

trombu veidošanos nieru asinsvados. Pēc Ofev lietošanas pārtraukšanas simptomi izzuda, bet dažos gadījumos novēroja reziduālu proteinūriju. Pacientiem, kuriem rodas nefrotiskā sindroma pazīmes vai simptomi, jāapsver ārstēšanas pārtraukšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Dati par nintedaniba lietošanas drošumu pediātriskiem pacientiem ir ierobežoti.

Randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā pētījumā 24 nedēļas ilgu ārstēšanu kopumā saņēma 39 pacienti vecumā no 6 līdz 17 gadiem, kam sekoja dažāda ilguma atklāta ārstēšana ar nintedanibu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības placebo kontrolētā periodā nintedaniba grupā bija caureja (38,5%), vemšana (26,9%), slikta dūša (19,2%), sāpes vēderā (19,2%) un galvassāpes (11,5%), kas atbilda drošuma profilam pieaugušajiem pacientiem ar IPF, citām hroniskām fibrozējošāmILD ar progresējošu fenotipu un SSc-ILD.

Placebo kontrolētajā periodā nintedaniba grupā ziņotie aknu un žults izvades sistēmas traucējumi bija aknu bojājums (3,8%) un aknu funkcionālo testu rādītāju paaugstināšanās (3,8%). Ierobežotā datu apjoma dēļ nav skaidrs, vai zāļu izraisīta aknu bojājuma risks bērniem un pieaugušajiem ir līdzīgs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pamatojoties uz preklīnisko atradi, pediātriskajā klīniskajā pētījumā kā iespējamie riska faktori tika kontrolēti kauli, augšana un zobu attīstība (skatīt 5.3. apakšpunktu). Iespējamā ietekme uz augšanu un zobu attīstību nav zināma (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ilgtermiņa dati par drošumu pediātriskiem pacientiem nav pieejami. Iespējamā ietekme uz augšanu, zobu attīstību, pubertāti un aknu bojājuma risku nav skaidra.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ofev pārdozēšanas gadījumā nav speciāla antidota vai terapijas. Diviem pacientiem onkoloģijas programmā pārdozēja maksimāli 600 mg divas reizes dienā līdz 8 dienām. Novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda zināmajam nintedaniba drošuma profilam, tas ir, paaugstināts aknu enzīmu līmenis un kuņģa-zarnu trakta simptomi. Abi pacienti atveseļojās no šīm nevēlamajām blakusparādībām. INPULSIS pētījumos vienam pacientam netīši kopumā 21 dienu ilgi tika lietota deva 600 mg dienā. Attīstījās viena nebūtiska nevēlama blakusparādība (nazofaringīts), kas nepareizās devas lietošanas laikā izzuda, nerodoties citām blakusparādībām, par kurām būtu ziņots. Pārdozēšanas gadījumā ārstēšana ir jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoši vispārēji uzturoši pasākumi.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EX09

Darbības mehānisms

Nintedanibs ir mazmolekulārs tirozīnkināzes receptoru, tai skaitā trombocītu augšanas faktora receptoru (*platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) α un β , fibroblastu augšanas faktora (FGFR) receptoru 1-3 un VEGFR 1-3 inhibitors. Turklāt nintedanibs inhibē Lck (limfocītu specifiskā tirozīnproteīnkināze), Lyn (tirozīnproteīnkināze lyn), Src (protoonkogēna tirozīnproteīnkināze src) un CSF1R (koloniju stimulējošā faktora 1 receptora) kināzes. Nintedanibs konkurējoši saistās ar šo kināžu adenozintrifosfāta (ATF) saistīšanās vietu un bloķē intracelulāro signālu kaskādes, kas iesaistītas fibrotisku audu remodelācijas patoģenēzē intersticiālu plaušu slimību gadījumā.

Farmakodinamiskā iedarbība

In vitro pētījumos, izmantojot cilvēka šūnas, ir pierādīts, ka nintedanibs inhibē procesus, kas, domājams, ir iesaistīti fibrozes patoģenēzes izraisīšanā, profibrotisko mediatoru atbrīvošanā no perifēro asiņu monocītiskajām šūnām un makrofāgu polarizācijā par alternatīvi aktivizētiem makrofāgiem. Ir pierādīts, ka nintedanibs inhibē fundamentālos procesus orgānu fibrozē, fibroblastu proliferāciju un migrāciju, kā arī transformāciju aktīvo miofibroblastu fenotipā un ārpusšūnu matricas sekrēcijā. Pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot vairākus IPF, SSc/SSc-ILD, ar reimatoīdo artrītu saistītu (RA)-ILD un citu orgānu fibrozes modeļus, nintedanibam novērota pretiekaisuma un antifibrotiska iedarbība plaušās, ādā, sirdī, nierēs un aknās. Nintedanibs arī uzrādīja ietekmi uz asinsvadiem. Tas samazināja dermālo mikrovaskulāro endotēlija šūnu apoptozi un mazināja plaušu asinsvadu remodelāciju, samazinot asinsvadu gludo muskuļu šūnu proliferāciju, plaušu asinsvadu sienīņu biezumu un noslēgto plaušu asinsvadu procentuālo daudzumu.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Idiopātiska pulmonāla fibroze (IPF)

Nintedaniba klīniskā efektivitāte ir pētīta pacientiem ar IPF divos 3. fāzes, randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos, identiska plānojuma pētījumos (INPULSIS-1 (1199.32) un INPULSIS-2 (1199.34)). Pacienti ar sākotnējo prognozēto FVC < 50% vai sākotnējo prognozēto pēc hemoglobīna koriģēto CO difūzijas kapacitāti < 30% tika izslēgti no pētījumiem. Pacienti tika randomizēti attiecībā 3:2, lai saņemtu ārstēšanu ar Ofev 150 mg vai placebo divas reizes dienā 52 nedēļas ilgi.

Primārais mērķa kritērijs bija forsētās vitālās kapacitātes (FVC) ikgadējās samazināšanās rādītājs. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija *Saint George* respiratorās aptaujas anketas (SGRQ) kopējā punktu skaita izmaiņas pēc 52. nedēļām salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju un laiks līdz pirmajam akūtajam IPF paasinājumam.

FVC ikgadējā samazināšanās

FVC ikgadējā samazināšanās (mililitros) bija ievērojami mazāka pacientiem, kuri lietoja nintedanību, salīdzinājumā ar placebo lietotājiem. Ārstēšanas efektivitāte abos pētījumos bija līdzīga. Katra atsevišķā pētījuma un abu pētījumu apvienotos rezultātus skatīt 3. tabulā.

3. tabula. FVC ikgadējā samazināšanās (ml) INPULSIS-1, INPULSIS-2 pētījumā un apvienotie abu pētījumu dati – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	204	309	219	329	423	638
Samazināšanās rādītājs ¹ (SE) 52 nedēļu laikā	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Salīdzinājums ar placebo						
Atšķirība ¹		125,3		93,7		109,9

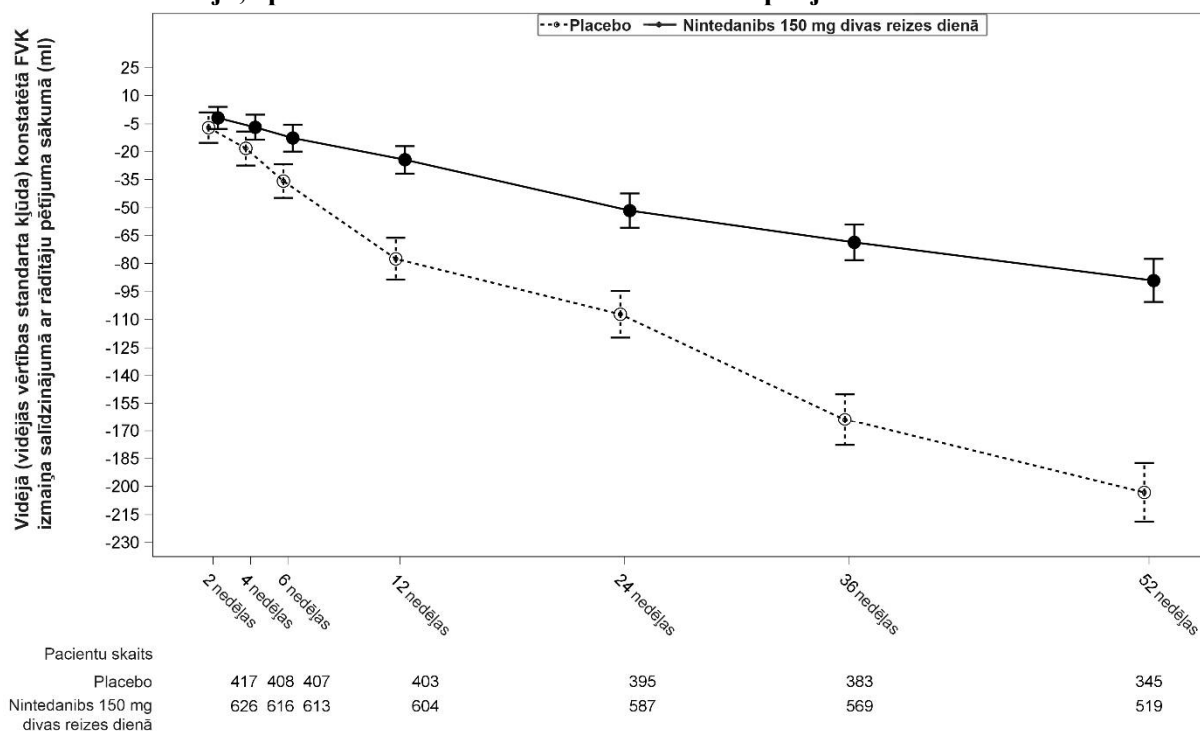
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā
95% TI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
p-vērtība		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

¹ aprēķināts, pamatojoties uz izlases koeficientu regresijas modeli.
TI - ticamības intervāls.

Sensitivitātes analīzē, kurā tika pieņemts, ka pacientiem ar trūkstošiem datiem 52. nedēļā FVC samazināšanās pēc pēdējās novērotās vērtības ir tāda pati kā visiem placebo grupas pacientiem, koriģētā samazināšanās ikgadējā rādītāja atšķirība starp nintedanibu un placebo bija 113,9 ml gadā (95% TI 69,2; 158,5) INPULSIS-1 pētījumā un 83,3 ml gadā (95% TI 37,6; 129,0) INPULSIS-2 pētījumā.

Abās terapijas grupās laika gaitā novērotās izmaiņas attiecībā pret sākotnējo rādītāju skatīt 1. attēlā (pamatojoties uz INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumu apvienoto datu analīzi).

1. attēls. Vidējā (SEM) laika gaitā novērotā FVC izmaiņa (ml) salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju, apvienotie INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījuma dati



Pacientu, kuriem bija atbildes reakcija attiecībā uz FVC, analīze

Abos INPULSIS pētījumos pacientu īpatsvars, kuriem bija atbildes reakcija attiecībā uz FVC (definējot tos kā pacientus, kuriem prognozētā absolūtā FVC % samazināšanās nepārsniedz 5% (robeža, kura liecina par nāves iestāšanās riska paaugstināšanos IPF gadījumā) nintedaniba grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija ievērojami lielāks. Līdzīgi rezultāti tika iegūti analīzēs, kurās izmantoja konservatīvo 10% sliekšni. Katra atsevišķā pētījuma un abu pētījumu apvienotos rezultātus skatīt 4. tabulā.

**4. tabula. Pacientu, kuriem bija atbildes reakcija attiecībā uz FVC, īpatsvars 52. nedēļā
INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumos katrā atsevišķi un abos kopā – ārstēto kopa**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	204	309	219	329	423	638
5% robežvērtība						
Pacientu ar atbildes reakciju attiecībā uz FVC skaits (%) ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Salīdzinājums ar placebo						
Izredžu attiecība		1,85		1,79		1,84
95% TI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p vērtība ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
10% robežvērtība						
Pacientu ar atbildes reakciju attiecībā uz FVC skaits (%) ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Salīdzinājums ar placebo						
Izredžu attiecība		1,91		1,29		1,58
95% TI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p vērtība ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Pacienti ar atbildes reakciju ir tie pacienti, kuriem absolūtā samazināšanās nepārsniedz 5% vai kuriem prognozētā FVC samazināšanās % nepārsniedz 10% (atkarībā no sliktāka un, vērtējot FVC 52. nedēļā).

²Pamatojoties uz loģistisko regresiju.

Laiks līdz progresēšanai (prognozētā FVC % absolūtā samazināšanās \geq 10% vai nāve)

Abos INPULSIS pētījumos progresēšanas risks bija statistiski nozīmīgi mazāks ar nintedanibu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar placebo. Apvienotajā analizē riska attiecība bija 0,60, un tas liecina, ka, salīdzinot ar placebo, ar nintedanibu ārstētajiem pacientiem progresēšanas risks bija par 40% zemāks.

5. tabula. Pacienti, kuriem 52 nedēļu laikā tika konstatēta prognozētā FVC absolūtā samazināšanās $\geq 10\%$ vai nāve, un laiks līdz progresēšanai INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumos katrā atsevišķi un abos kopā – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā
Riskam pakļauto skaits	204	309	219	329	423	638
Pacienti, kuriem konstatēja gadījumu N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Salīdzinājums ar placebo ¹						
p-vērtība ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Riska attiecība ³		0,53		0,67		0,60
95% TI		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)
¹ Pamatojoties uz datiem, kas apkopoti līdz 372. dienai (52 nedēļas + 7 dienu rezerve). ² Pamatojoties uz logaritmisko rangu testu. ³ Pamatojoties uz Koksas regresijas modeli.						

SGRQ kopējā punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai

INPULSIS pētījumu datu apvienotajā analīzē sākotnējais SGRQ novērtējuma punktu skaits bija 39,51 nintedaniba grupā un 39,58 placebo grupā. Aprēķinātā SGRQ kopējā novērtējuma punktu skaita vidējās izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju nintedaniba grupā bija mazākas (3,53) nekā placebo grupā (4,96), un atšķirība starp terapijas grupām bija -1,43 (95% TI: -3,09; 0,23; p=0,0923). Kopumā nintedaniba ietekme uz dzīves kvalitāti, kas saistīta ar veselības stāvokli, nosakot pēc SGRQ kopējā novērtējuma punktu skaita, ir mērena, un tas liecina par mazāku pasliktināšanos salīdzinājumā ar placebo.

Laiks līdz pirmajam akūtajam IPF paasinājumam

INPULSIS pētījumu datu apvienotajā analīzē skaitliski zemāku pirmā akūtā paasinājuma risku novēroja pacientiem, kuri saņēma nintedanibu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo. Katra atsevišķā pētījuma un abu pētījumu apvienotos rezultātus skatīt 6. tabulā.

6. tabula. Pacienti ar akūtu IPF paasinājumu 52 nedēļu laikā un laika līdz pirmajam paasinājumam analīze, pamatojoties uz pētnieku ziņotajiem gadījumiem INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumā katrā atsevišķi un abos kopā – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā
Riskam pakļauto skaits	204	309	219	329	423	638
Pacienti, kuriem konstatēja gadījumu N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Salīdzinājums ar placebo ¹						
p vērtība ²		0,6728		0,0050		0,0823
Riska attiecība ³		1,15		0,38		0,64
95% TI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)
¹ Pamatojoties uz datiem, kas apkopoti līdz 372. dienai (52 nedēļas + 7 dienu rezerve).						
² Pamatojoties uz logaritmisko rangu testu.						
³ Pamatojoties uz Koksas regresijas modeli.						

Iepriekš noteiktā datu sensitivitātes analīzē pacientu skaits, kuriem 52 nedēļu laikā radās vismaz 1 apstiprināts paasinājums, nintedaniba grupā (1,9% pacientu) bija mazāks nekā placebo grupā (5,7% pacientu). Analizējot apvienotajos datos laiku līdz apstiprinātam paasinājumam, ieguva riska attiecību (RA) 0,32 (95% TI 0,16; 0,65; p=0,0010).

Dzīvildzes analīze

INPULSIS pētījumos iegūto dzīvildzes datu iepriekš noteiktajā apvienotajā analīzē kopējā mirstība 52 nedēļu laikā nintedaniba grupā (5,5%) salīdzinājumā ar placebo grupu (7,8%) bija mazāka. Analizējot laiku līdz nāvei, ieguva riska attiecību (RA) 0,70 (95% TI 0,43, 1,12; p=0,1399). Visos dzīvildzes mērķa kritērijos (piem., mirstība terapijas laikā un elpošanas orgānu slimības izraisīta mirstība) rezultāti uzrādīja skaitliski konsekventu atšķirību par labu nintedanibam.

7. tabula. Visu cēloņu izraisīta mirstība 52 nedēļu laikā INPULSIS-1 un INPULSIS-2 pētījumā katrā atsevišķi un abos kopā – ārstēto kopa

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 un INPULSIS-2 apvienoti	
	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā
Riskam pakļauto skaits	204	309	219	329	423	638
Pacienti, kuriem konstatēja gadījumu N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Salīdzinājums ar placebo ¹						
p vērtība ²		0,2880		0,2995		0,1399
Riska attiecība ³		0,63		0,74		0,70
95% TI		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)
¹ Pamatojoties uz datiem, kas apkopoti līdz 372. dienai (52 nedēļas + 7 dienu rezerve).						
² Pamatojoties uz logaritmisko rangu testu.						
³ Pamatojoties uz Koksas regresijas modeli.						

Ofev ilgtermiņa terapija pacientiem ar IPF (INPULSIS-ON)

Ofev atklātā pētījuma pagarinājumā piedalījās 734 pacienti ar IPF. Pacienti, kuri bija pabeiguši 52 nedēļu ilgu ārstēšanas periodu INPULSIS pētījumā, saņēma atklātu Ofev terapiju pētījuma pagarinājumā INPULSIS-ON. Iedarbības laika mediāna pacientiem, kuri tika ārstēti ar Ofev gan INPULSIS, gan INPULSIS-ON pētījumos, bija 44,7 mēneši (diapazons: 11,9 – 68,3). Pētnieciskie efektivitātes mērķa kritēriji ietvēra FVC ikgadējās samazināšanās rādītāju 192 nedēļu laikā, kas visiem ārstētajiem pacientiem bija –135,1 (5,8) ml/gadā, un tas atbilda FVC ikgadējās samazināšanās rādītājam pacientiem, kuri tika ārstēti ar Ofev INPULSIS III fāzes pētījumos (–113,6 ml gadā). Ofev nevēlamo blakusparādību profils INPULSIS-ON pētījumā atbilda profilam INPULSIS III fāzes pētījumos.

IPF pacienti ar progresējošiem plaušu funkcijas traucējumiem (INSTAGE)

INSTAGE bija daudzcentru, daudz nacionāls, prospektīvs, randomizēts, dubultmaskēts, paralēlu grupu klīniskais pētījums IPF pacientiem ar progresējošiem plaušu funkcijas traucējumiem (DLCO \leq 35% no prognozētās vērtības), kas ilga 24 nedēļas. 136 pacienti tika ārstēti ar Ofev monoterapiju. Primārā mērķa kritērija rezultāts uzrādīja *Saint George* respiratorās aptaujas anketas (SGRQ) kopējā punktu skaita samazināšanos par –0,77 punktiem 12. nedēļā, pamatojoties uz koriģētām vidējām atšķirībām, salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. *Post hoc* salīdzinājums pierādīja, ka FVC samazināšanās šiem pacientiem bija līdzīga ar FVC samazināšanos pacientiem ar mazāk progresējušu slimību un ārstētiem ar Ofev 3. fāzes INPULSIS pētījumos.

Ofev drošuma un panesamības profils IPF pacientiem ar progresējošiem plaušu funkcijas traucējumiem bija līdzīgs kā 3. fāzes INPULSIS pētījumos.

Papildu dati no 4. fāzes INJOURNEY pētījuma par Ofev 150 mg lietošanu divas reizes dienā un papildu pirfenidona terapiju

Nintedaniba un pirfenidona vienlaicīga lietošana tika pētīta pētnieciskajā, atklātā, randomizētā pētījumā, kurā pētījuma grupu, kas lietoja 150 mg nintedaniba divas reizes dienā un papildu pirfenidona devu (titrētu līdz 801 mg trīs reizes dienā), salīdzināja ar 105 randomizētiem pacientiem, kuri lietoja tikai 150 mg nintedaniba divas reizes dienā 12 nedēļas. Primārais mērķa kritērijs bija pacientu ar kuņģa-zarnu trakta nevēlamām blakusparādībām procentuālais īpatsvars pētījuma 12. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju. Kuņģa-zarnu trakta nevēlamās blakusparādības bija bieži sastopamas un atbilda katra komponenta pierādītajam drošuma profilam. Caureja, slikta dūša un vemšana bija visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pirfenidona un nintedaniba lietotāju grupā, salīdzinot ar nintedaniba monoterapijas grupu. FVC vidējās (SE) absolūtās izmaiņas 12. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju bija –13,3 (17,4) ml pacientiem, kuri ārstēti ar nintedanibu kopā ar pirfenidonu (n=48), salīdzinot ar –40,9 (31,4) ml pacientiem, kuri lietoja nintedaniba monoterapiju (n=44).

Citas hroniskas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) ar progresējošu slimības fenotipu

Ofev klīniskā efektivitāte pacientiem ar citām hroniskām fibrozējošām ILD ar progresējošu fenotipu pētīta dubultklā, randomizētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (INBUILD). Pacienti ar IPF tika izslēgti no pētījuma. Pētījumā tika iekļauti pacienti ar klīniski diagnosticētu hronisku fibrozējošu ILD, ja viņiem bija atbilstoša fibrozes pakāpe (vairāk nekā 10% fibrotisko izmaiņu) augstas izšķirtspējas datortomogrāfijā (*high-resolution computed tomography*, HRCT) un klīniskas slimības progresēšanas pazīmes (definētas kā FVC samazināšanās \geq 10%, FVC samazināšanās \geq 5%, bet $<$ 10% kombinācijā ar slimības simptomu vai attēldiagnostikas datu pasliktināšanos vai arī slimības simptomu un attēldiagnostikas datu pasliktināšanās 24 mēnešu laikā pirms skrīninga). Pacientu FVC bija jābūt 45% vai lielākam no prognozētās vērtības un CO difūzijas kapacitātei (DLCO) bija jābūt diapazonā no 30% līdz mazāk nekā 80% no prognozētās vērtības. Pacientiem bija jābūt attiecīgās ILD progresēšanai, neskatoties uz klīniskajai praksei piemērotu aprūpi.

Kopumā 663 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai vismaz 52 nedēļas saņemtu Ofev 150 mg divas reizes dienā vai atbilstošu placebo. Ofev iedarbības mediāna visa pētījuma laikā bija 17,4 mēneši, un Ofev vidējā iedarbība visa pētījuma laikā bija 15,6 mēneši. Randomizācija bija stratificēta pēc fibrotisko izmaiņu rakstura HRCT, pamatojoties uz centrālu novērtējumu. Tika randomizēti 412 pacienti ar parastai intersticiālai pneimonijai (*usual interstitial pneumonia*, UIP) līdzīgām

fibrotiskām izmaiņām HRCT un 251 pacients ar cita veida fibrotiskām izmaiņām HRCT. Šajā pētījumā analīzei izmantoja 2 primārās populācijas: visu pacientu (kopējā populācija) un pacientu ar UIP līdzīgām fibrotiskām izmaiņām HRCT. Pacienti ar cita veida fibrotiskām izmaiņām HRCT tika iekļauti “papildu” populācijā.

Primārais mērķa kritērijs bija forsētās vitālās kapacitātes (FVC) ikgadējās samazināšanās (ml) rādītājs 52 nedēļu laikā. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija Kinga intersticiālo plaušu slimību īsās aptaujas anketas (*King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*, K-BILD) kopējā punktu skaita absolūtās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai, laiks līdz pirmajam akūtajamILD paasinājumam vai nāvei 52 nedēļu laikā un laiks līdz nāvei 52 nedēļu laikā.

Pacientu vidējais (standartnovirze [SD, min.-maks.]) vecums bija 65,8 (9,8; 27-87) gadi, un vidējā prognozētā FVC % bija 69,0% (15,6; 42-137). Pētījuma grupās pārstāvētās klīniskāsILD diagnozes bija hipersensitīvs pneimonīts (26,1%), autoimūnasILD (25,6%), idiopātiska nespecifiska intersticiāla pneimonijs (18,9%), neklasificējama idiopātiska intersticiāla pneimonijs (17,2%) un citasILD (12,2%).

INBUILD pētījuma dizains vai statistiskā jauda nebija paredzēta nintedaniba pārākuma noteikšanai specifiskās diagnožu apakšgrupās. DažādāsILD diagnožu apakšgrupās pierādīja līdzīgu iedarbību. Nintedaniba lietošanas pieredze ļoti reti sastopamu progresējošu fibrozējošuILD gadījumā ir ierobežota.

FVC ikgadējā samazināšanās

FVC ikgadējās samazināšanās (ml) rādītājs 52 nedēļu laikā būtiski samazinājās par 107,0 ml pacientiem, kuri saņēma Ofev, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (8. tabula), kas atbilst relatīvajai ārstēšanas efektivitātei 57,0%.

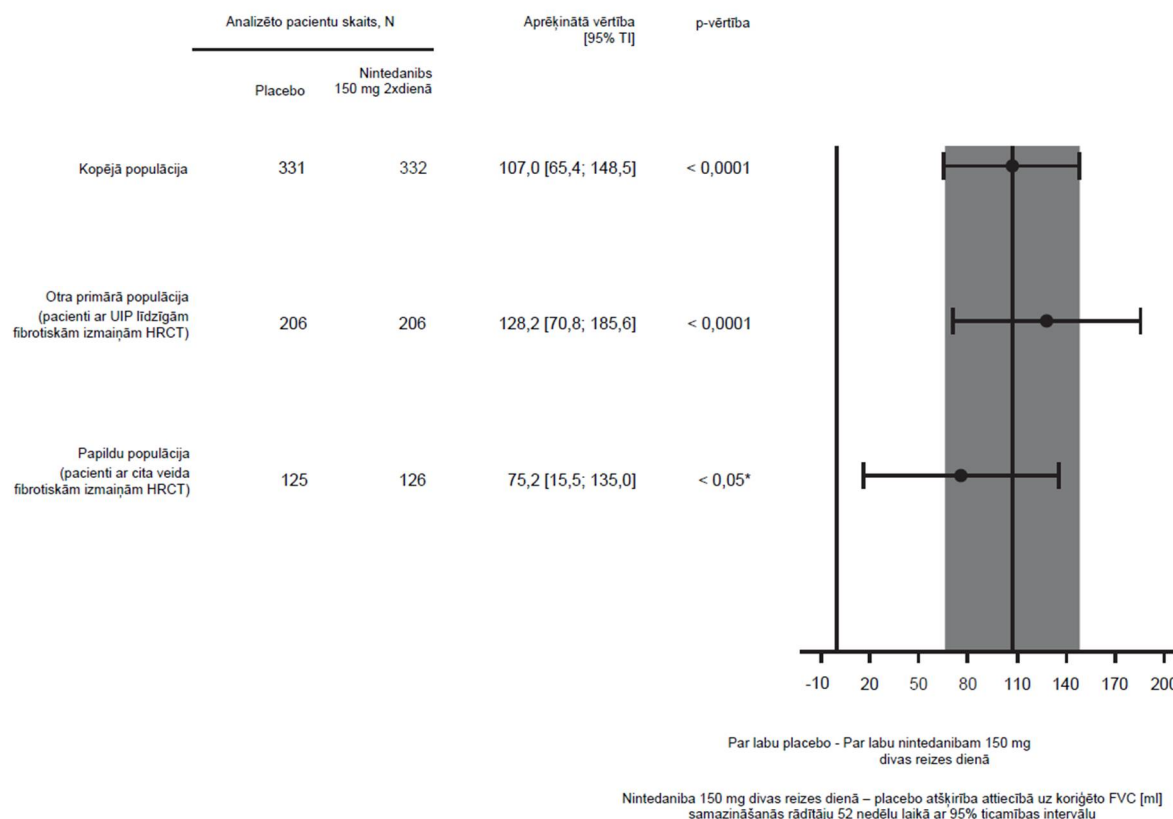
8. tabula. FVC ikgadējās samazināšanās (ml) rādītājs 52 nedēļu laikā

	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	331	332
Samazināšanās rādītājs ¹ (SE) 52 nedēļu laikā	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Salīdzinājums ar placebo		
Atšķirība ¹		107,0
95% TI		(65,4, 148,5)
p-vērtība		< 0,0001

¹Pamatojoties uz izlases koeficienta regresiju ar ārstēšanu, fibrotisko izmaiņu raksturu HRCT kā fiksētu kategoriju efektu, laiku, sākotnējo FVC [ml] kā fiksētu nepārtrauktu efektu un ieskaitot ārstēšanas-laika un sākotnējā rādītāja-laika mijiedarbību.

Līdzīgus rezultātus novēroja otrajā primārajā pacientu populācijā ar UIP līdzīgām fibrotiskām izmaiņām HRCT. Ārstēšanas efektivitāte papildu pacientu populācijā ar citām fibrotiskām izmaiņām HRCT bija līdzīga (mijiedarbības p-vērtība 0,2268) (2. attēls).

2. attēls. FVC ikgadējās samazināšanās (ml) rādītāja *Forest* grafiks pacientu populācijās 52 nedēļu laikā

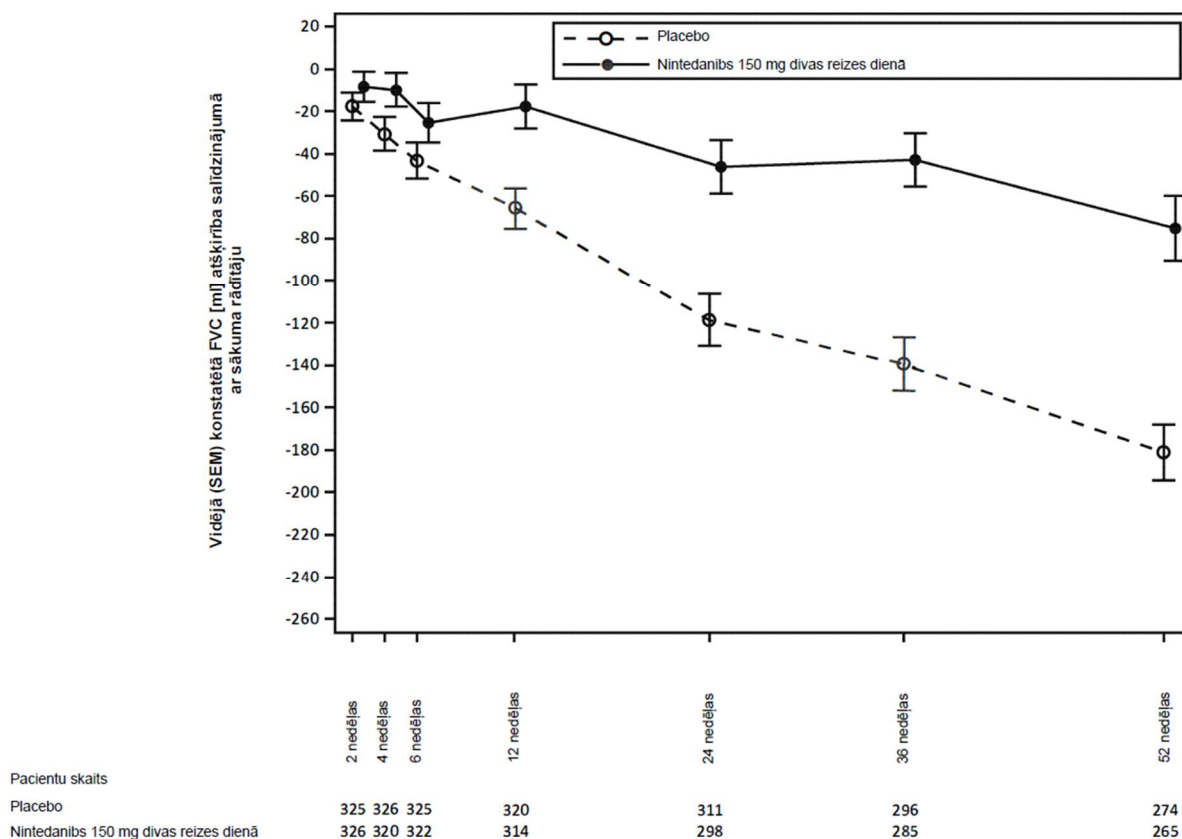


* nominālā p-vērtība (p=0,014)

Ofev efektivitātes rezultāti, samazinot FVC ikgadējās samazināšanās rādītāju, tika apstiprināti visās iepriekš noteiktajās sensitivitātes analīzēs, un līdzīgi rezultāti novēroti iepriekš noteiktajās efektivitātes apakšgrupās: dzimuma, vecuma, rases, prognozētā sākotnējā FVC % un sākotnējās klīniskās ILD diagnozes grupās.

3. attēlā norādīta FVC izmaiņas laika gaitā ārstēšanas grupās salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju.

3. attēls. Vidējās (SEM) novērotās FVC izmaiņas salīdzinājumā ar sākuma rādītāju (ml) 52 nedēļu laikā



Turklāt 52. nedēļā novēroja labvēlīgu Ofev iedarbību attiecībā uz prognozētā FVC % rādītāja koriģētajām vidējām absolūtajām izmaiņām, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju. Prognozētā FVC% rādītāja koriģētās vidējās absolūtas izmaiņas 52. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo rādītāju nintedaniba grupā, bija mazākas (-2,62%) nekā placebo grupā (-5,86%). Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija 3,24 (95% TI: 2,09; 4,40, nominālā $p < 0,0001$).

Pacientu ar atbildes reakciju attiecībā uz FVC, analīze

Pacientu ar atbildes reakciju attiecībā uz FVC īpatsvars, kas definēti kā pacienti, kuriem prognozētā FVC % relatīvā samazināšanās nepārsniedza 5%, Ofev grupā bija lielāks, salīdzinot ar placebo grupu. Līdzīgus rezultātus novēroja analīzēs, kurās izmantoja 10% robežvērtību (9. tabula).

9. tabula. Pacientu ar atbildes reakciju attiecībā uz FVC īpatsvars 52. nedēļā INBUILD pētījumā

	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	331	332
5% robežvērtība		
Pacientu skaits (%), kuriem tika konstatēta atbildes reakcija attiecībā uz FVC ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Salīdzinājums ar placebo		
Izredžu attiecība ²		2,01
95% TI		(1,46, 2,76)
Nominālā p-vērtība		< 0,0001
10% robežvērtība		
Pacientu skaits (%), kuriem tika konstatēta atbildes reakcija attiecībā uz FVC ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Salīdzinājums ar placebo		
Izredžu attiecība ²		1,42
95% TI		(1,04, 1,94)
Nominālā p-vērtība		0,0268

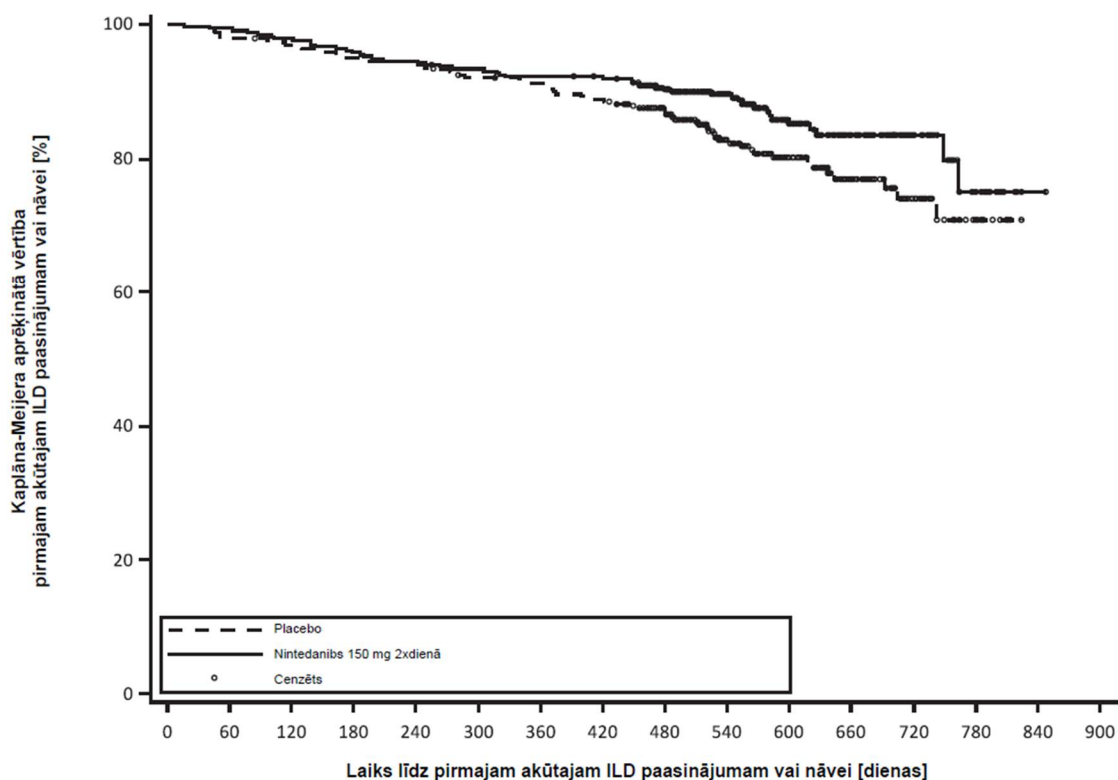
¹Pacienti ar atbildes reakciju ir tie pacienti, kuriem prognozētā FVC % relatīvā samazināšanās nepārsniedz 5% vai 10% atkarībā no robežvērtības, vērtējot FVC 52. nedēļā (pacienti ar trūkstošiem datiem 52. nedēļā tika uzskatīti par pacientiem bez atbildes reakcijas).

²Pamatojoties uz loģistiskās regresijas modeli, izmantojot sākotnējo prognozēto FVC % kā nepārtrauktu mainīgo un raksturīgās fibrotiskās izmaiņas HRCT kā bināro līdzmainīgo.

Laiks līdz pirmajam akūtajam ILD paasinājumam vai nāvei

Visa pētījuma laikā 13,9% pacientu Ofev grupā un 19,6% pacientu placebo grupā bija vismaz viena epizode, kas definēta kā pirmais akūtais ILD paasinājums vai nāve. Riska attiecība bija 0,67 (95% TI: 0,46, 0,98; nominālā p=0,0387), kas nozīmē pirmā akūtā ILD paasinājuma vai nāves riska samazināšanos par 33% Ofev grupas pacientiem, salīdzinot ar pacientiem placebo grupā (4. attēls).

4. attēls. Laika līdz pirmajam akūtajam ILD paasinājumam vai nāvei Kaplāna–Meijera likne visā pētījuma laikā



Riskam pakļauto pacientu skaits

Placebo	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0
Nintedanibs 150 mg 2x dienā	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0

Dzīvildzes analīze

Nāves risks Ofev grupā bija zemāks, salīdzinot ar placebo grupu. Riska attiecība (RA) bija 0,78 (95% TI: 0,50, 1,21; nominālā $p=0,2594$), kas nozīmē nāves riska samazināšanos par 22% Ofev grupas pacientiem, salīdzinot ar pacientiem placebo grupā.

Laiks līdz progresēšanai (prognozētā FVC% absolūtā samazināšanās $\geq 10\%$) vai nāvei

INBUILD pētījumā progresēšanas risks (prognozētā FVC% absolūtā samazināšanās $\geq 10\%$) vai nāves risks bija zemāks ar Ofev ārstētiem pacientiem. Pacientu ar epizodi īpatsvars bija 40,4% Ofev grupā un 54,7% placebo grupā. RA bija 0,66 (95% TI: 0,53, 0,83; $p=0,0003$), kas nozīmē progresēšanas riska (prognozētā FVC% absolūtā samazināšanās $\geq 10\%$) vai nāves riska samazināšanos par 34% Ofev grupas pacientiem, salīdzinot ar pacientiem placebo grupā.

Dzīves kvalitāte

K-BILD kopējā punktu skaita koriģētās vidējās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija -0,79 punkti placebo grupā un 0,55 punkti Ofev grupā. Atšķirība starp abām ārstēšanas grupām bija 1,34 (95% TI: -0,31, 2,98; nominālā $p=0,1115$).

Dzīves ar plaušu fibrozi (*living with pulmonary fibrosis*, L-PF) simptomu anketas aizdusas domēna punktu skaita koriģētās vidējās absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 4,28 Ofev grupā, salīdzinot ar 7,81 placebo grupā. Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija -3,53 (95% TI: -6,14, -0,92; nominālā $p=0,0081$) par labu Ofev grupai. L-PF simptomu anketas klepus domēna punktu skaita koriģētās vidējās absolūtās izmaiņas 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija -1,84 Ofev grupā, salīdzinot ar 4,25 placebo grupā. Koriģētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija -6,09 (95% TI: -9,65, -2,53, nominālā $p=0,0008$) par labu Ofev grupai.

Ar sistēmisku sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (SSc-ILD)

Ofev klīniskā efektivitāte pētīta pacientiem ar SSc-ILD dubultklā, randomizētā, placebo kontrolētā 3. fāzes pētījumā (SENSCIS). Pacientiem tika diagnosticēta SSc-ILD, pamatojoties uz 2013. gada Amerikas Reimatoloģijas kolēģijas/Eiropas līgas pret reimatismu SSc klasifikācijas kritērijiem un krūškurvja augstas izšķirtspējas datortomogrāfijas (HRCT) skenēšanu, kas veikta iepriekšējo 12 mēnešu laikā. Kopumā 580 pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai vismaz 52 nedēļas saņemtu Ofev 150 mg divas reizes dienā vai atbilstošu placebo, no kuriem ārstēšanu saņēma 576 pacienti. Randomizācija bija stratificēta pēc antitopoizomerāzes antivielu statusa (ATA). Atsevišķi pacienti saņēma maskēto pētījuma ārstēšanu līdz 100 nedēļām (Ofev iedarbības mediāna 15,4 mēneši; vidējā Ofev iedarbība 14,5 mēneši).

Primārais mērķa kritērijs bija forsētās vitālās kapacitātes (FVC) ikgadējās samazināšanās rādītājs. Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija modificētās Rodnan ādas skalas novērtējuma punktu skaita (mRSS) absolūtās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai un Saint George respiratorās aptaujas anketas (SGRQ) kopējā punktu skaita absolūtās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai.

Kopējā populācijā 75,2% pacientu bija sievietes. Vidējais (standartnovirze [SD, min.-maks.]) vecums bija 54,0 (12,2, 20-79) gadi. Kopumā 51,9% pacientu bija difūzā ādas sistēmiskā skleroze (SSc) un 48,1% pacientu bija ierobežota ādas sistēmiskā skleroze. Vidējais (SD) laiks kopš simptomu, kas nav Reino simptoms, rašanos bija 3,49 (1,7) gadi. Sākotnējā stāvoklī 49,0% pacientu saņēma stabilu mikofenolātu terapiju (46,5% mikofenolāta mofetilu, 1,9% mikofenolāta nātriju, 0,5% mikofenolskābi). Drošuma profils pacientiem ar mikofenolātu terapiju sākotnējā stāvoklī vai bez tās bija līdzīgs.

FVC ikgadējās samazināšanās rādītājs

FVC (ml) ikgadējās samazināšanās rādītājs 52 nedēļu laikā tika nozīmīgi samazināts par 41,0 ml pacientiem, kuri saņēma Ofev, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (10. tabula), kas atbilst relatīvajai ārstēšanas iedarbībai 43,8%.

10. tabula. FVC (ml) ikgadējās samazināšanās rādītājs 52 nedēļu laikā

	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	288	287
Samazināšanās rādītājs ¹ (SE) 52 nedēļu laikā	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Salīdzinājums ar placebo		
Atšķirība ¹		41,0
95% TI		(2,9, 79,0)
p-vērtība		<0,05

¹Pamatojoties uz izlases koeficienta regresiju ar ārstēšanu, ATA statusu, dzimumu kā fiksētu kategoriju efektu, laiku, sākotnējo FVC [ml], vecumu, augumu kā fiksētu nepārtrauktu efektu, ieskaitot ārstēšanas-laika un sākotnējā rādītāja-laika mijiedarbību. Pacientam specifiskā regresijas konstante un laiks tika iekļauti kā izlases efekts. Kļūda viena pacienta ietvaros tika modelēta, izmantojot nestrukturētu dispersijas-kovariācijas matricu. Mainību starp indivīdiem modelēja, izmantojot dispersijas-komponentu dispersijas-kovariācijas matricu.

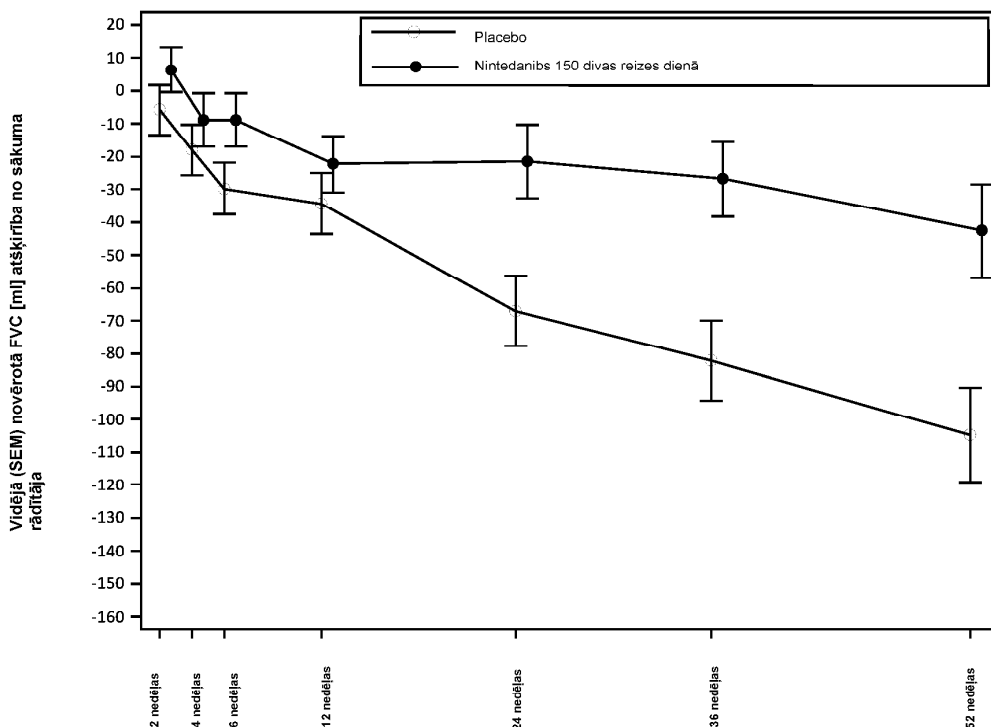
Ofev ietekme uz FVC ikgadējās samazināšanās rādītāju bija līdzīga iepriekš noteiktās sensitivitātes analīzēs, un iepriekš noteiktās apakšgrupās netika atklāta heterogenitāte (piemēram, pēc vecuma, dzimuma un mikofenolātu lietošanas).

Turklāt līdzīga ietekme tika novērota arī attiecībā uz citiem plaušu funkcijas mērķa kritērijiem, piemēram, FVC absolūtās izmaiņas ml 52. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (5. attēls un 11. tabula) un prognozēto FVC samazināšanās rādītāju % 52 nedēļu laikā (12. tabula), nodrošinot papildu pamatojumu Ofev ietekmei uz SSc-ILD progresēšanas palēnināšanos. Turklāt mazākam

skaitam pacientu Ofev grupā bija prognozētā FVC absolūtā pazemināšanās > 5% (20,6% Ofev grupā, salīdzinot ar 28,5% placebo grupā, OR=0,65, p=0,0287). Relatīvā FVC pazemināšanās (ml) > 10% bija līdzīga abās grupās (16,7% Ofev grupā, salīdzinot ar 18,1% placebo grupā, OR=0,91, p=0,6842). Šajās analizēs trūkstošās FVC vērtības 52. nedēļā tika aizvietotas ar pacientam novērotajām sliktākajām vērtībām ārstēšanas laikā.

Datu līdz 100 nedēļām (maksimālais ārstēšanas ilgums SENSICIS pētījumā) pētnieciskā analīze liecināja, ka Ofev terapijas ietekme uz SSc-ILD progresēšanas palēnināšanos saglabājās ilgāk nekā 52 nedēļas.

5. attēls. Vidējās (SEM) novērotās FVC izmaiņas no sākotnējā stāvokļa (ml) 52 nedēļu laikā



Pacientu skaits	2 nedēļas	4 nedēļas	6 nedēļas	12 nedēļas	24 nedēļas	36 nedēļas	52 nedēļas
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanibs 150 divas reizes dienā	283	281	273	278	265	262	241

11. tabula. FVC absolūtās izmaiņas (ml) no sākotnējā stāvokļa 52. nedēļā

	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	288	288
Vidējais (SD) rādītājs sākotnējā stāvoklī	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Vidējā ¹ (SE) rādītāja izmaiņas no sākotnējā stāvokļa 52. nedēļā	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Salīdzinājums ar placebo		
Vidējais ¹		46,4
95% TI		(8,1, 84,7)
p-vērtība		<0,05

¹Pamatojoties uz atkārtotu mērījumu jaukto modeli (*Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM) ar ATA statusu, vizīti, ārstēšanas-vizītes mijiedarbību, sākotnējā rādītāja-vizītes mijiedarbību, vecumu, dzimumu un augumu kā fiksētu kategoriju efektu. Vizīte bija atkārtots mērījums. Kļūda viena pacienta ietvaros tika modelēta, izmantojot nestrukturētu dispersijas-kovariācijas matricu. Koriģētā vidējā vērtība pamatojās uz visiem modelī analizētajiem pacientiem (ne tikai pacientiem ar sākotnējiem rādītājiem un mērījumiem 52. nedēļā).

12. tabula. FVC (prognozētie %) ikgadējās samazināšanās rādītājs 52 nedēļu laikā

	Placebo	Ofev 150 mg divas reizes dienā
Analizēto pacientu skaits	288	287
Samazināšanās rādītājs ¹ (SE) 52 nedēļu laikā	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Salīdzinājums ar placebo		
Atšķirība ¹		1,15
95% TI		(0,09, 2,21)
p-vērtība		<0,05

¹Pamatojoties uz izlases koeficienta regresiju ar ārstēšanu, ATA statusu fiksētu kategoriju efektu, laiku, sākotnējo FVC [prognozētajos %] kā fiksētu nepārtrauktu efektu, un ietvēra ārstēšanas-laika un sākotnējo rādītāju-laika mijiedarbību. Pacientam specifiskā regresijas konstante un laiks tika iekļauti kā izlases efekts. Kļūda viena pacienta ietvaros tika modelēta, izmantojot nestrukturētu dispersijas-kovariācijas matricu. Mainību starp indivīdiem modelēja, izmantojot dispersijas-komponentu dispersijas-kovariācijas matricu.

Modificētās Rodnan ādas skalas kopējā novērtējuma punktu skaita (mRSS) izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai

mRSS korigētās vidējās absolūtās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai bija līdzīga Ofev grupā (-2,17 (95% TI -2,69, -1,65)) un placebo grupā (-1,96 (95% TI -2,48, -1,45)). Korigētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija -0,21 (95% TI -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Saint George respiratorās aptaujas anketas (SGRO) kopējā novērtējuma punktu skaita izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai

SGRO kopējā punktu skaita korigētās vidējās absolūtās izmaiņas no sākotnējā stāvokļa līdz 52. nedēļai bija līdzīgas Ofev grupā (0,81 (95% TI -0,92, 2,55)) un placebo grupā (-0,88 (95% TI -2,58; 0,82)). Korigētā vidējā atšķirība starp ārstēšanas grupām bija 1,69 (95% TI -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Dzīvildzes analīze

Mirstība visā pētījuma laikā bija līdzīga Ofev grupā (N = 10; 3,5%) un placebo grupā (N = 9; 3,1%). Analizējot laiku līdz nāvei visā pētījuma laikā, ieguva riska attiecību (RA) 1,16 (95% TI 0,47; 2,84; p = 0,7535).

QT intervāls

Speciālā pētījumā, kurā piedalījās nieru šūnu vēža pacienti, tika veikti QT/QTc mērījumi, un tika konstatēts, ka viena perorāla 200 mg nintedaniba deva, kā arī vairākas perorālas 200 mg nintedaniba devas, ko lietoja divas reizes dienā 15 dienu ilgā periodā, nepagarināja QTcF intervālu.

Pediātriskā populācija

Fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) bērniem un pusaudžiem

Ofev klīniskais drošums un efektivitāte bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar klīniski nozīmīgām fibrozējošām intersticiālām plaušu slimībām (ILD) tika novērtēti pētnieciskā, randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (InPedILD 1199.337) (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pētījumā InPedILD iekļāva bērnus un pusaudžus vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar klīniski nozīmīgu fibrozējošuILD un prognozēto FVC vismaz 25%. Pacientus klasificēja kā pacientus ar fibrozējošuILD, ko apstiprināja fibroze divās HRCT skenēšanās (no kurām viena HRCT skenēšana veikta iepriekšējo 12 mēnešu laikā) vai fibroze plaušu biopsijā un vienā HRCT skenēšanā pēdējo 12 mēnešu laikā.

Klīniski nozīmīga slimība tika definēta kā ≥ 3 punkti pēc *Fan* skalas vai dokumentēti pierādīta klīniska progresēšana jebkurā laika periodā. Klīniskās progresēšanas pierādījumi pamatojās uz prognozētā FVC relatīvo samazināšanos $\geq 10\%$, FVC relatīvo samazināšanos 5-10% ar simptomu pasliktināšanos, fibrozes

progresēšanu HRCT vai citiem klīniskās pasliktināšanās rādītājiem, kas liecina par plaušu fibrozes progresēšanu (piem., palielināties skābekļa patēriņš, samazinājusies difūzijas kapacitāte), lai gan tas nebija iekļaušanas nosacījums pacientiem ar ≥ 3 punktiem pēc *Fan* skalas.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai 24 nedēļas saņemtu Ofev divas reizes dienā (devas pielāgotas atbilstoši ķermeņa masai, ietverot 25 mg kapsulas lietošanu) vai atbilstošu placebo, kam sekoja dažāda ilguma atklāta ārstēšana ar nintedanibu. Standarta aprūpes lietošana, ja ārstējošais ārsts to uzskatīja par klīniski nepieciešamu, bija atļauta.

Kopumā tika randomizēti 39 pacienti (61,5% sievietes) (6-11 gadi: 12 pacienti, 12-17 gadi: 27 pacienti). Vidējais [standarta novirze (SD)] vecums bija 12,6 (3,3) gadi. Vidējā (SD) ķermeņa masa bija 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 gadi: 26,6 kg (10,4 kg), 12-17 gadi: 49,1 kg (16,0 kg).

Pētījumā 1199-0337 iekļāva pacientus ar plašu slimību spektru. Visbiežākā izolētāILD pamatdiagnoze bija surfaktanta proteīnu deficīts (nintedanibs: 26,9%, placebo: 38,5%), sistēmiskā skleroze (nintedanibs: 15,4%, placebo: 23,1%) un toksisks/starojuma/zāļu izraisīts pneimonīts (nintedanibs: 11,5%, placebo 7,7%). Par hronisku hipersensitīvu pneimonītu ziņoja 2 pacientiem (nintedanibs: 7,7%). PārējāsILD pamatdiagnozes, par katru no kurām ziņoja 1 pacientam, bija fibroze pēc HSCT, juvenīlais RA, juvenīlais idiopātiskais artrīts, dermatomiozīts (DM), deskvamatīvs intersticiāls pneimonīts, H1N1 gripa, neskaidra (hroniska difūza plaušu slimība), *Copa* sindroms, *Copa* gēna mutācija, nediferencēta saistaudu slimība, postinfekciozs obliterējošs bronholīts, neprecizētaILD, idiopātiska un ar *Sting* proteīnu saistīta vaskulopātija.

Visiem pacientiem dubultmaskētajā periodā ziņoja par vismaz 1 vienlaicīgi lietotu citu terapiju. Pamatslimības ārstēšanai bija atļauts izmantot vienlaicīgi lietotu citu terapiju (sākotnējā stāvoklī, ārstēšanas laikā un zāļu lietošanas pārtraukšanas periodā pēc pētījuma), tai skaitā kortikosteroīdus un imūnmodulatorus.

Primāro mērķa kritēriju rezultāti bija šādi:

- nintedaniba iedarbība, izteikta kā $AUC_{t,ss}$, pamatojoties uz paraugu ņemšanu līdzsvara koncentrācijā, kopumā bija līdzīga bērniem un pusaudžiem, kā arī salīdzināma ar pieaugušajiem novēroto $AUC_{t,ss}$ (skatīt 5.2. apakšpunktu);
- to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem 24. nedēļā radās ārstēšanas izraisītas nevēlamas blakusparādības, nintedaniba grupā bija 84,6% (6-11 gadi: 75,0%, 12-17 gadi: 88,9%) un placebo grupā – 84,6% (6-11 gadi: 100%, 12-17 gadi: 77,8%).

Pētījumam nebija noteikts primārais efektivitātes mērķa kritērijs.

Sekundārais plaušu funkcijas mērķa kritērijs bija prognozētās forsētās vitalās kapacitātes (FVC) % izmaiņas 24. un 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli. Koriģētās vidējās prognozētās FVC % izmaiņas 24. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli bija 0,31 (95% TI -2,36; 2,98) nintedaniba grupā un -0,89 (95% TI -4,61; 2,82) placebo grupā ar koriģēto vidējo (95% TI) prognozētās FVC % atšķirību 1,21 (95% TI -3,40; 5,81) par labu nintedanibam. Koriģētā vidējā prognozētā FVC % izmaiņu atšķirība 52. nedēļā salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli starp ārstēšanas grupām bija 1,77 (95% TI -4,70; 8,25).

Pediatriem pacientiem novēroja lielu atbildes reakcijas uz nintedaniba terapiju dažādību attiecībā uz FVC % prognozēto mērķa kritēriju un vairākiem citiem pētnieciskajiem efektivitātes mērķa kritērijiem.

Sekundārie drošuma mērķa kritēriji ietvēra:

- to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem ārstēšana izraisīja patoloģisku atradi epifizeālajās augšanas plātnītēs; tas ārstēšanas grupās 24. nedēļā bija līdzīgs (7,7% abās ārstēšanas grupās). Līdz 52. nedēļai to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem bija patoloģiska atrade, nintedaniba/nintedaniba grupā bija 11,5%, bet placebo/nintedaniba grupā: 15,4%;
- to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem ārstēšana izraisīja patoloģisku atradi stomatoloģiskajā izmeklēšanā vai radioloģiskā izmeklēšanā; tas līdz 24. nedēļai nintedaniba

grupā bija 46,2%, bet placebo grupā – 38,5%. Līdz 52. nedēļai to pacientu procentuālais īpatsvars, kuriem bija patoloģiska atrade, nintedaniba/nintedaniba grupā bija 50,0%, bet placebo/nintedaniba grupā: 46,2%.

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Ofev visās pediatriiskās populācijas apakšgrupās IPF indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Ofev pediatriiskajā populācijā vecumā līdz 6 gadiem ar fibrozējošasILD indikācijai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Nintedanibs sasniedza maksimālo koncentrāciju plazmā aptuveni 2-4 stundas pēc iekšķīgas lietošanas mīksto želatīna kapsulu veidā pēc ēšanas (diapazons 0,5-8 st.). Veseliem brīvprātīgajiem 100 mg devas absolūtā biopieejamība bija 4,69% (90% TI: 3,615 - 6,078). Uzsūkšanos un biopieejamību samazina transportolbaltumvielu ietekme un būtisks pirmā loka metabolisms. Nintedaniba iedarbība palielinās proporcionāli devai devu diapazonā 50-450 mg vienu reizi dienā un 150-300 mg divas reizes dienā. Līdzsvara koncentrācija plazmā tika sasniegta vēlākais vienas nedēļas laikā kopš devas lietošanas.

Pēc uztura lietošanas nintedaniba iedarbība palielinājās aptuveni par 20% salīdzinājumā ar lietošanu tukšā dūšā (TI: 95,3 - 152,5%), un uzsūkšanās aizkavējās (vidējais t_{max} tukšā dūšā: 2,00 st.; pēc ēšanas: 3,98 st.).

In vitro pētījumā nintedaniba kapsulas satura sajaukšana ar nelielu daudzumu ābolu biezeņa vai šokolādes pudiņa līdz 15 minūtēm, neietekmēja farmaceitisko kvalitāti. Palielinoties kapsulu saskares laikam ar mīkstu pārtiku, novēroja kapsulu piebriešanu un deformāciju, ko izraisīja ūdens uzkrāšanās kapsulas želatīna apvalkā. Tāpēc nav sagaidāms, ka kapsulu lietošana kopā ar mīkstu pārtiku izmainīs klīnisko iedarbību, ja tās tiks nekavējoties norītas.

Izkliede

Nintedanībam ir vismaz divu fāzu dispoziācijas kinētika. Pēc intravenozas infūzijas novēroja lielu izklijes tilpumu (V_{ss} : 1050 l, 45,0% gCV).

In vitro nintedaniba saistīšanās ar olbaltumvielām cilvēku plazmā bija augsta – saistītā frakcija bija 97,8%. Seruma albumīns tiek uzskatīts par galveno saistošo olbaltumvielu. Nintedanibs galvenokārt izplatās plazmā, asins un plazmas attiecība 0,869.

Biotransformācija

Nintedaniba galvenā metaboliskā reakcija ir esterāzes izraisīta hidrolītiska šķelšanās, kas rada brīvās skābes daļu BIBF 1202. BIBF 1202 pēc tam glikuronizē uridīna 5'-difosfo-glikuronoziltransferāzes (UGT) enzīmi, proti, UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 un UGT 1A10, par BIBF 1202 glikuronīdu.

Tikai nelielu nintedaniba biotransformācijas daļu veidoja CYP ceļi, iesaistot CYP 3A4 kā galveno enzīmu. ADME pētījumā cilvēkiem, galveno CYP atkarīgo metabolītu plazmā nevarēja konstatēt. *In vitro* CYP atkarīgais metabolisms veidoja aptuveni 5% salīdzinājumā ar 25% estera šķelšanos. Nintedanibs, BIBF 1202 un BIBF 1202 glikuronīds neinhibēja vai neinducēja CYP enzīmus arī preklinikos pētījumos. Tādēļ nintedaniba un CYP substrātu, CYP inhibitoru vai CYP inducētāju zāļu savstarpējā mijiedarbība nav sagaidāma.

Eliminācija

Kopējais plazmas klīrenss pēc intravenozas infūzijas bija augsts (CL: 1390 ml/min, 28,8% gCV). Neizmainītas aktīvās vielas izvadīšana ar urīnu 48 stundu laikā bija aptuveni 0,05% no devas (31,5% gCV) pēc iekšķīgas lietošanas un aptuveni 1,4% no devas (24,2% gCV) pēc intravenozas ievadīšanas; nieru klīrenss bija 20 ml/min (32,6% gCV). Galvenais ar zālēm saistītās radioaktivitātes izvadīšanas ceļš pēc [¹⁴C] nintedaniba iekšķīgas lietošanas bija izvadīšana ar fēcēm un žulti (93,4% no

devas, 2,61% gCV). Renālās ekskrecijas īpatsvars kopējā klīrensā bija zems (0,649% no devas, 26,3% gCV). Kopējā atgūšana tika uzskatīta par pilnīgu (virs 90%) 4 dienu laikā pēc devu lietošanas. Nintedaniba terminālais eliminācijas pusperiods bija no 10 līdz 15 stundām (gCV % aptuveni 50%).

Linearitāte/nelinearitāte

Nintedaniba farmakokinētika (PK) uzskatāma par lineāru attiecībā pret laiku (t.i., datus par atsevišķu devu var ekstrapolēt uz vairāku devu datiem). Akumulācija pēc vairāku devu lietošanas palielinājās 1,04 reizes C_{max} un 1,38 reizes – AUC_t . Nintedaniba minimālā koncentrācija saglabājās stabila ilgāk nekā vienu gadu.

Transportēšana

Nintedanibs ir P-gp substrāts. Informāciju par nintedaniba iespējamo mijiedarbību ar šo transportvielu skatīt 4.5. apakšpunktā. Pierādījumi liecina, ka nintedanibs nav OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 vai MRP-2 substrāts vai inhibitors *in vitro*. Nintedanibs nav arī BCRP substrāts. *In vitro* novēroja tikai vāju OCT-1, BCRP un P-gp inhibēšanas spēju, kas nav uzskatāma par klīniski nozīmīgu. Tas pats attiecas uz nintedaniba spēju būt par OCT-1 substrātu.

Populācijas farmakokinētikas analīze īpašās pacientu grupās

Nintedaniba farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas veseliem brīvprātīgajiem, pacientiem ar IPF, pacientiem ar citām hroniskām fibrozējošām ILD ar progresējošu fenotipu, pacientiem ar SSc-ILD un onkoloģiskiem pacientiem. Pamatojoties uz pacientu ar IPF un nesīkšūnu plaušu vēzi (NŠPV) (N=1191) populācijas FK (PopFK) analīzes un aprakstošo pētījumu rezultātiem, nintedaniba iedarbību neietekmēja dzimums (koriģētā ķermeņa masa), viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi (noteikti pēc kreatinīna klīrensa), alkohola lietošana vai P-gp genotips. PopFK analīze liecināja par vidēji izteiktu ietekmi uz nintedaniba iedarbību atkarībā no vecuma, ķermeņa masas un rases (skatīt zemāk). Pamatojoties uz novēroto iedarbības lielo individuālo mainību, ietekme netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vecums

Nintedaniba iedarbība palielinājās lineāri, palielinoties vecumam. $AUC_{\tau,ss}$ samazinājās par 16% 45 gadus vecam pacientam un palielinājās par 13% 76 gadus vecam pacientam salīdzinājumā ar pacientu ar vecumu mediānu 62 gadi. Analīzē ietvertais vecuma diapazons bija no 29 līdz 85 gadiem; aptuveni 5% populācijas bija vecāki par 75 gadiem. Izvērtējot PopFK modeli, ≥ 75 gadus veciem pacientiem salīdzinājumā ar pacientiem līdz 65 gadu vecumam novēroja par 20 – 25% spēcīgāku nintedaniba iedarbību.

Pediatriskā populācija

Pamatojoties uz pētījuma InPedILD (1199.337) farmakokinētikas datu analīzi, nintedaniba iekšķīga lietošana atbilstoši dozēšanas algoritmam pēc ķermeņa masas izraisīja iedarbību diapazonā, kas atbilda pieaugušajiem pacientiem novērotajam iedarbības diapazonam. Novērotā ģeometriski vidējā $AUC_{\tau,ss}$ (ģeometriskais variācijas koeficients) iedarbība bija 175 ng/ml·h (85,1%) un 167 ng/ml·h (83,6%) attiecīgi 10 pacientiem vecumā no 6 līdz 11 gadiem un 23 pacientiem vecumā no 12 līdz 17 gadiem.

Ķermeņa masa

Starp ķermeņa masu un nintedaniba iedarbību novēroja negatīvu korelāciju. $AUC_{\tau,ss}$ palielinājās par 25% 50 kg smagam pacientam (5. procentīle) un samazinājās par 19% 100 kg smagam pacientam (95. procentīle) salīdzinājumā ar pacientu ar ķermeņa masas mediānu 71,5 kg.

Rase

Vidēji populācijā nintedaniba iedarbība bija par 33 – 50% augstāka ķīniešiem, taiwāniešiem un indiešiem un par 16% augstāka japāņiem, bet par 16 – 22% zemāka korejiešiem salīdzinājumā ar baltās rases pārstāvjiem (koriģēta ķermeņa masa). Dati par melnās rases pārstāvjiem bija ļoti ierobežoti, bet tie bija vienā diapazonā ar baltās rases pārstāvjiem.

Aknu darbības traucējumi

Atsevišķā vienreizējas devas I fāzes pētījumā un salīdzinājumā ar veselām pētāmām personām nintedaniba iedarbība, vērtējot C_{max} un AUC, brīvprātīgajiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem

(*Child Pugh A*; C_{\max} 90% TI 1,3 – 3,7 un AUC 90% TI 1,2 – 3,8) bija 2,2 reizes lielāka. Brīvprātīgajiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh B*); iedarbība salīdzinājumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem bija 7,6 reizes lielāka, vērtējot C_{\max} (90% TI 4,4 – 13,2), un 8,7 reizes lielāka (90% TI 5,7 – 13,1), vērtējot AUC. Pacienti ar smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child Pugh C*) nav pētīti.

Pirfenidona vienlaicīga lietošana

Nintedaniba un pirfenidona vienlaicīga lietošana tika pētīta speciālā farmakokinētikas pētījumā pacientiem ar IPF. 1. grupa saņēma vienreizēju nintedaniba 150 mg devu pirms un pēc pirfenidona devas titrēšanas līdz 801 mg trīs reizes dienā līdzsvara koncentrācijā (N=20 ārstēti pacienti). 2. grupa saņēma 801 mg pirfenidona trīs reizes dienā līdzsvara koncentrācijā, un pacientiem noteica FK profilu pirms un pēc vismaz 7 dienas ilgas vienlaicīgas terapijas ar 150 mg nintedaniba divas reizes dienā (N=17 ārstēti pacienti). 1. grupā nintedaniba C_{\max} un AUC_{0-tz} koriģētais ģeometriskais vidējais rādītājs (90% ticamības intervāls (TI)) bija attiecīgi 93% (57% – 151%) un 96% (70% – 131%) (n=12 atsevišķai iekšējai salīdzināšanai). 2. grupā pirfenidona $C_{\max,ss}$ un AUC_{τ,ss} koriģētais ģeometriskais vidējais rādītājs (90% TI) bija attiecīgi 97% (86% – 110%) un 95% (86% – 106%) (n=12 atsevišķai iekšējai salīdzināšanai).

Pamatojoties uz šiem rezultātiem, nav pierādījumu par nozīmīgu farmakokinētisku zāļu savstarpējo mijiedarbību kombinētas nintedaniba un pirfenidona terapijas laikā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bosentāna vienlaicīga lietošana

Ofev un bosentāna vienlaicīga lietošana tika pētīta speciālā farmakokinētikas pētījumā veselīgiem brīvprātīgajiem. Pētāmās personas saņēma vienreizēju 150 mg Ofev devu pirms un pēc vairākkārtējām 125 mg bosentāna devām divas reizes dienā līdzsvara koncentrācijā. Nintedaniba koriģētais ģeometriskais vidējais rādītājs (90% ticamības intervāls (TI)) bija 103% (86% – 124%) un 99% (91% – 107%) C_{\max} un AUC_{0-tz}, attiecīgi (n=13), liecinot, ka vienlaicīga nintedaniba un bosentāna lietošana nemainīja nintedaniba farmakokinētiku.

Iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu vienlaicīga lietošana

Speciāli šim nolūkam paredzētā farmakokinētikas pētījumā pacientes ar SSc-ILD saņēma vienreizēju etinilestradiola 30 µg un levonorgestrela 150 µg kombinācijas devu pirms un pēc nintedaniba 150 mg devas lietošanas divas reizes dienā vismaz 10 dienu periodā. Koriģētais ģeometriskais vidējais rādītājs (90% ticamības intervāls (TI)) bija attiecīgi 117% (108% – 127%; C_{\max}) un 101% (93% – 111%; AUC_{0-tz}) etinilestradiolam un 101% (90% – 113%; C_{\max}) un 96% (91% – 102%; AUC_{0-tz}) levonorgestrelam (n=15), liecinot, ka vienlaicīga nintedaniba lietošana nozīmīgi neietekmēja etinilestradiola un levonorgestrela iedarbību plazmā.

Iedarbības-atbildes reakcijas attiecība

Iedarbības-atbildes reakcijas analīzes pacientiem ar IPF un citām hroniskām fibrozējošāmILD ar progresējošu fenotipu liecināja par vāju saistību starp nintedaniba iedarbību plazmā un ALAT un/vai ASAT līmeņa paaugstināšanos. Faktiskā lietotā deva varētu būt labāks jebkādas smaguma pakāpes caurejas riska prognostiskais rādītājs, pat tad, ja nevar izslēgt iedarbību plazmā kā risku noteicošo faktoru (skatīt 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Vispārējā toksikoloģija

Vienreizējas devas toksicitātes pētījumi ar žurkām un pelēm liecināja par zemu nintedaniba akūtās toksicitātes potenciālu. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos ar jaunām žurkām novēroja neatgriezeniskas emaljas un dentīna izmaiņas nepārtraukti ātri augošajos priekšzobos, bet ne mazajos vai lielajos dzerokļos. Turklāt novēroja epifizeālo augšanas plātnīšu sabiezēšanos kaulu augšanas fāzēs, un šīs izmaiņas bija atgriezeniskas pēc lietošanas pārtraukšanas. Šīs izmaiņas piemīt arī citiem VEGFR-2 inhibitoriem, un tās var uzskatīt par zāļu grupas iedarbību.

Toksicitātes pētījumos ar negrauzējiem novēroja caureju un vemšanu kopā ar samazinātu uztura uzņemšanu un ķermeņa masas zaudēšanu.

Pierādījumu par aknu enzīmu paaugstināšanos žurkām, suņiem un makaka sugas pērtiķiem nebija. Nelielu aknu enzīmu paaugstināšanos, kas nebija saistīta ar tādām smagām nevēlamām blakusparādībām kā caureja, novēroja tikai rēzus pērtiķiem.

Reproduktīvā toksicitāte

Žurkām embriofetālu letalitāti un teratogēnu iedarbību novēroja, ja izmantotās devas bija mazākas nekā maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva (MRHD) 150 mg divas reizes dienā. Subterapeitiskos iedarbības līmeņos novēroja ietekmi uz aksiālā skeleta un lielo artēriju attīstību.

Trušiembriofetālu letalitāti un teratogēnu iedarbību novēroja, ja izmantotās devas bija aptuveni 3 reizes lielākas nekā maksimālā cilvēkiem ieteicamā deva (MRHD), bet apšaubāma ietekme uz aksiālā skeleta un sirds embriofetālo attīstību tika fiksēta jau tad, kad iedarbība bija zemāka par maksimālo cilvēkiem ieteicamo devu 150 mg divas reizes dienā.

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā ar žurkām novēroja ietekmi uz prenatālo un postnatālo attīstību, ja izmantotās devas bija mazākas par MRHD.

Tēviņu fertilitātes un agrīnās embrionālās attīstības līdz implantācijai pētījumā ar žurkām neatklāja ietekmi uz tēviņu reproduktīvo sistēmu un tēviņu fertilitāti.

Žurkām neliels radioaktīvi iezīmēta nintedaniba un/vai tā metabolītu daudzums izdalījās pienā ($\leq 0,5\%$ no ievadītās devas).

2 gadus ilgos kancerogenitātes pētījumos ar pelēm un žurkām netika iegūti pierādījumi par nintedaniba kancerogēno potenciālu.

Genotoksicitātes pētījumos nekonstatēja nekādu mutagēnu nintedaniba potenciālu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Vidējas virknes triglicerīdi

Cietie tauki

Sojas lecitīns (E322)

Kapsulas apvalks

Želatīns

Glicerīns (85%)

Titāna dioksīds (E171)

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Ofev 100 mg mīkstās kapsulas

Ir pieejami šādi Ofev 100 mg mīksto kapsulu iepakojuma lielumi:

- 30 x 1 mīkstās kapsulas alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros
- 60 x 1 mīkstās kapsulas alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros

Ofev 150 mg mīkstās kapsulas

Ir pieejami šādi Ofev 150 mg mīksto kapsulu iepakojuma lielumi:

- 30 x 1 mīkstās kapsulas alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros
- 60 x 1 mīkstās kapsulas alumīnija/alumīnija perforētos dozējamu vienību blisteros

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Ja notiek saskare ar kapsulas saturu, nekavējoties jāmazgā rokas ar lielu daudzumu ūdens (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Ofev 100 mg mīkstās kapsulas

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg mīkstās kapsulas

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 15. janvāris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2019. gada 23. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE 100 mg BLISTERIM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ofev 100 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 100 mg nintedaniba (esilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 x 1 mīkstā kapsula
60 x 1 mīkstā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ofev 100 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE 150 mg BLISTERIM

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ofev 150 mg mīkstās kapsulas
nintedanibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Viena kapsula satur 150 mg nintedaniba (esilāta veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu. Papildu informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

30 x 1 mīkstā kapsula
60 x 1 mīkstā kapsula

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25°C.
Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Ofev 150 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

100 mg BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ofev 100 mg kapsulas
nintedanibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Neatvērt pirms lietošanas.

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

150 mg BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Ofev 150 mg kapsulas
nintedanibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Boehringer Ingelheim (logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Neatvērt pirms lietošanas.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ofev 100 mg mīkstās kapsulas *nintedanibum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Ofev un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ofev lietošanas
3. Kā lietot Ofev
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ofev
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ofev un kādam nolūkam to lieto

Ofev satur aktīvo vielu nintedanibu, zāles, kas pieder tirozīna kināzes inhibitoru zāļu klasei, un to lieto idiopātiskas pulmonālās fibrozes (IPF), citu hronisku fibrozējošu intersticiālu plaušu slimību (ILD) ar progresējošu fenotipu un ar sistēmisku sklerozi saistītas intersticiālas plaušu slimības (SSc-ILD) ārstēšanai pieaugušajiem.

Idiopātiska pulmonāla fibroze (IPF)

IPF ir stāvoklis, kura gadījumā plaušu audi sabiezē, sacietē un laika gaitā sarētojas. Tā rezultātā sarētojums mazina spēju pārnest skābekli no plaušām uz asinīm, un kļūst grūtāk dziļi elpot. Ofev palīdz mazināt turpmāku plaušu rētošanos un sacietēšanu.

Citas hroniskas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) ar progresējošu fenotipu

Bez IPF sastopamas arī citas slimības, kuru gadījumā plaušu audi sabiezē, kļūst neelastīgi un laika gaitā sarētojas (plaušu fibroze), un šīs izmaiņas arvien pasliktinās (progresējošs fenotips). Šādu slimību piemēri ir hipersensitīvs pneimonīts, autoimūnas ILD (piemēram, ar reimatoīdo artrītu saistīta ILD), idiopātiska nespecifiska intersticiāla pneimonija, neklasificēta idiopātiska intersticiāla pneimonija un citas ILD. Ofev palīdz mazināt turpmāku plaušu rētošanos un elastības samazināšanos.

Ar sistēmisku sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (SSc-ILD)

Sistēmiskā skleroze (SSc), zināma arī kā sklerodermija, ir reta hroniska autoimūna slimība, kas ietekmē saistaudus daudzās organisma daļās. SSc izraisa ādas un citu iekšējo orgānu, piemēram, plaušu, fibrozi (rētošanos un sacietēšanu). Ja plaušas skar fibroze, to sauc par intersticiālu plaušu slimību (ILD), un tāpēc šo stāvokli sauc par SSc-ILD. Fibroze plaušās samazina spēju pārnest skābekli asinsritē, kā arī samazinās elpošanas spēja. Ofev palīdz samazināt turpmāku plaušu rētošanos un sacietēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Ofev lietošanas

Nelietojiet Ofev šādos gadījumos:

- ja Jūs esat grūtniece;
- ja Jums ir alerģija pret nintedanibu, zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ofev lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi vai palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā;
- ja Jums ir vai ir bijuši ar asiņošanu saistīti traucējumi;
- ja Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles (piemēram, varfarīnu, fenprokumonu vai heparīnu), lai novērstu asins recekļu veidošanos;
- ja Jūs lietojat pifrenidonu, jo tas var paaugstināt caurejas, sliktas dūšas, vemšanas un aknu darbības traucējumu risku;
- ja Jums ir vai ir bijuši sirds darbības traucējumi (piemēram, sirdslēkme);
- ja Jums nesen ir veikta ķirurģiska operācija. Nintedanibs var ietekmēt brūču dzīšanu. Tāpēc parasti, ja Jums paredzēta ķirurģiska operācija, ārstēšanu ar Ofev uz laiku pārtrauks. Ārsts izlems, kad atsākt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir patoloģiski augsts asinsspiediens plaušu asinsvados (pulmonāla hipertensija);
- ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienu paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienā.

Pamatojoties uz šo informāciju, ārsts var veikt dažas asins analīzes, piemēram, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību. Ārsts šo analīžu rezultātus apspriedīs ar Jums un izlems, vai Jūs drīkstat lietot Ofev.

Kamēr lietojat šīs zāles, nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums sākas caureja. Caureju ir svarīgi ārstēt agrīni (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir vemšana vai slikta dūša (nelabums);
- ja Jums ir neizskaidrojami simptomi, piemēram, ādas vai acu baltās daļas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), tumšas vai brūnas krāsas (tējas krāsas) urīns, sāpes vēdera augšējā labajā pusē, asiņošana vai asinsizplūdumi vairāk nekā parasti, vai noguruma sajūta. Tie var būt nopietnu aknu darbības traucējumu simptomi;
- ja Jums ir stipras sāpes vēderā, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sienas muskulatūras sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par caurumu zarnās (kuņģa-zarnu trakta perforāciju). Pastāstiet ārstam arī, ja Jums agrāk ir bijusi peptiska čūla vai divertikuloze, vai vienlaicīgi tiek ārstēti ar pretiekaisuma zālēm (NPL) (lieto, lai mazinātu sāpes un pietūkumu) vai steroīdiem (lieto pret iekaisumu un alerģiju), jo tas var paaugstināt šo risku;
- ja Jums ir stipras sāpes vai krampji vēderā, sarkanais asinis fēcēs vai caureja, jo tie var būt nepietiekamas asins piegādes izraisīti zarnu iekaisuma simptomi;
- ja Jums ir sāpes, pietūkums, apsārtums, siltuma sajūta kādā ekstremitātē, jo tie var būt simptomi, kas liecina par asins recekli kādā Jūsu vēnā (asinsvada veids);
- ja Jums ir spiediena sajūta vai sāpes krūškurvī (parasti ķermeņa kreisajā pusē), sāpes kaklā, žoklī, plecā vai rokā, ātra sirdsdarbība, elpas trūkums, slikta dūša, vemšana, jo tie var būt sirdslēkmes simptomi;
- ja Jums ir liela asiņošana;
- ja Jums rodas zilumi, asiņošana, drudzis, nogurums un apjukums. Tas var liecināt par asinsvadu bojājumiem, kas zināmi kā trombotiska mikroangiopātija (TMA).

Bērni un pusaudži

Ofev nedrīkst lietot bērni un pusaudži vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Ofev

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā augu preparātus un bezrecepšu zāles.

Šīs zāles var mijiedarboties ar dažām citām zālēm. Nintedaniba līmeni asinīs un tādējādi blakusparādību (skatīt 4. punktu) risku var paaugstināt šādas zāles:

- zāles, kuras lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (ketokonazols);
- zāles, kuras lieto baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai (eritromicīns);
- zāles, kuras ietekmē imūno sistēmu (ciklosporīns).

Nintedanība līmeni asinīs un tādējādi Ofev efektivitāti var pazemināt, piemēram, šādas zāles:

- antibiotiskais līdzeklis, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai (rifampicīns);
- zāles epilepsijas ārstēšanai (karbamazepīns, fenitoīns);
- augu preparāts depresijas ārstēšanai (asinszāle).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā, jo tās var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam un izraisīt iedzimtus defektus.

Pirms Ofev terapijas uzsākšanas Jums jāveic grūtniecības tests, lai pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Kontracepcija

- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, uzsākot Ofev lietošanu, Ofev lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām ir jāizmanto augsti efektīva pretapaugļošanās metode, lai novērstu grūtniecību.
- Vispiemērotākās pretapaugļošanās metodes Jums ir jāpārrunā ar savu ārstu.
- Vemšana un/vai caureja, kā arī citi kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi var ietekmēt iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu, piemēram, kontracepcijas tablešu, uzsūkšanos un var samazināt to efektivitāti. Tādēļ, ja Jums rodas kāds no šiem traucējumiem, konsultējieties ar ārstu par citas, piemērotākas kontracepcijas metodes lietošanu.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanas laikā ar Ofev Jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr ārstējaties ar Ofev, jo ir iespējams kaitējuma risks ar krūti barotam bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ofev maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja nejūtaties vesels.

Ofev satur sojas lecitīnu

Nelietojiet šīs zāles, ja Jums ir alerģija pret soju vai zemesriekstiem (skatīt 2. punktu).

3. Kā lietot Ofev

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Lietojiet kapsulas divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu starplaiku apmēram vienā un tajā pašā diennakts laikā, piemēram, vienu kapsulu no rīta un vienu kapsulu vakarā. Tas nodrošina stabila nintedanība līmeņa uzturēšanu asins plūsmā. Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni, un nekošļājiet kapsulas. Kapsulas ieteicams lietot kopā ar uzturu, tas ir, tieši pirms vai pēc ēšanas. Neatveriet vai nesasmalciniet kapsulu (skatīt 5. punktu).

Pieaugušie

Ieteicamā deva ir viena 100 mg kapsula divas reizes dienā (kopā 200 mg dienā).

Nelietojiet vairāk par ieteicamo Ofev 100 mg divu kapsulu devu dienā.

Ja Jums ir ieteicamās devas (divas Ofev 100 mg kapsulas dienā) nepanesība (skatīt iespējamās blakusparādības 4. punktā), ārsts Jums var ieteikt pārtraukt šo zāļu lietošanu. Nesamaziniet devu un nepārtrauciet ārstēšanu patstāvīgi, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ja esat lietojis Ofev vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Ofev

Nelietojiet divas kapsulas kopā, ja esat aizmirsis(-usi) lietot iepriekšējo devu. Lietojiet nākamo Ofev devu plānotajā nākamajā reizē saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem.

Ja pārtraucat lietot Ofev

Nepārtrauciet lietot Ofev, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Ir svarīgi lietot šīs zāles katru dienu, kamēr ārsts tās Jums ir izrakstījis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Īpaša uzmanība jāpievērš, ja ārstēšanas laikā ar Ofev, Jums rodas šādas blakusparādības.

Caureja (ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

caureja var izraisīt organisma atūdeņošanos: šķidruma un svarīgu sāļu (tādu elektrolītu kā nātrijs un kālijs) zudumu organismā. Ievērojot pirmās caurejas pazīmes, dzeriet daudz šķidruma un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pēc iespējas ātrāk sāciet atbilstošu caurejas ārstēšanu, piemēram, ar loperamīdu.

Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm, novēroja šādas citas blakusparādības.

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkādas blakusparādības.

Idiopātiska pulmonāla fibroze (IPF)

Ļoti biežas blakusparādības (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- ēstgribas zudums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- asiņošana;
- izsitumi;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pankreatīts;
- resnās zarnas iekaisums;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- zems trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- dzelte, t.i., augstas bilirubīna koncentrācijas izraisīta dzeltenīga ādas un acu ābolu krāsa;
- nieze;
- sirdstrieka;
- matu izkrišana (alopēcija);

- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteinūrija).

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nieru mazspēja;
- asinsvada sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sieniņā (aneirismas un artēriju disekcijas).

Citas hroniskas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) ar progresējošu fenotipu

Ļoti biežas blakusparādības (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- vemšana;
- ēstgribas zudums;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- ķermeņa masas samazināšanās;
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- asiņošana;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- izsitumi;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pankreatīts;
- resnās zarnas iekaisums;
- zems trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- dzelte, t.i., augstas bilirubīna koncentrācijas izraisīta dzeltenīga ādas un acu ābolu krāsa;
- nieze;
- sirdstrieka;
- matu izkrišana (alopēcija);
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteinūrija).

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nieru mazspēja;
- asinsvada sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sieniņā (aneirismas un artēriju disekcijas).

Ar sistēmisku sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (SSc-ILD)

Ļoti biežas blakusparādības (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- ēstgribas zudums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- resnās zarnas iekaisums;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- nieru mazspēja;
- zems trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- izsitumi;
- nieze.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- sirdstrieka;
- pankreatīts;
- dzelte, t.i., augstas bilirubīna koncentrācijas izraisīta dzeltenīga ādas un acu ābolu krāsa;
- asinsvada sienu paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (aneirisma un artēriju disekcijas);
- matu izkrišana (alopēcija);
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteinūrija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ofev

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt Ofev temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka blisteris, kurā ir kapsulas, ir atvērts vai kapsula ir salauzta.

Ja Jūs saskaraties ar kapsulas saturu, nekavējoties nomazgājiet rokas ar lielu daudzumu ūdens (skatīt 3. punktu).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ofev satur

- Aktīvā viela ir nintedanibs. Viena kapsula satur 100 mg nintedaniba (esilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir
Kapsulas apvalks: vidējas virknes triglicerīdi, cietie tauki, sojas lecīfīns (E322) (skatīt 2. punktu)
Kapsulas apvalks: želatīns, glicerīns (85%), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Ofev ārējais izskats un iepakojums

Ofev 100 mg kapsulas ir oranži-dzeltenas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas, mīkstā želatīna kapsulas (aptuveni 16 x 6 mm) ar Boehringer Ingelheim uzņēmuma simbola un skaitļa "100" marķējumu vienā pusē.

Ir pieejami divi Ofev 100 mg kapsulu iepakojuma lielumi:

- 30 x 1 mīkstā kapsula alumīnija/alumīnija perforētos dozējamo vienību blisteros
- 60 x 1 mīkstā kapsula alumīnija/alumīnija perforētos dozējamo vienību blisteros

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Ofev 150 mg mīkstās kapsulas *nintedanibum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Ofev un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Ofev lietošanas
3. Kā lietot Ofev
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Ofev
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Ofev un kādam nolūkam to lieto

Ofev satur aktīvo vielu nintedanibu, zāles, kas pieder tirozīna kināzes inhibitoru zāļu klasei, un to lieto idiopātiskas pulmonālās fibrozes (IPF), citu hronisku fibrozējošu intersticiālu plaušu slimību (ILD) ar progresējošu fenotipu un ar sistēmisku sklerozi saistītas intersticiālas plaušu slimības (SSc-ILD) ārstēšanai pieaugušajiem.

Idiopātiska pulmonāla fibroze (IPF)

IPF ir stāvoklis, kura gadījumā plaušu audi sabiezē, sacietē un laika gaitā sarētojas. Tā rezultātā sarētojums mazina spēju pārnest skābekli no plaušām uz asinīm, un kļūst grūtāk dziļi elpot. Ofev palīdz mazināt turpmāku plaušu rētošanos un sacietēšanu.

Citas hroniskas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) ar progresējošu fenotipu

Bez IPF sastopamas arī citas slimības, kuru gadījumā plaušu audi sabiezē, kļūst neelastīgi un laika gaitā sarētojas (plaušu fibroze), un šīs izmaiņas arvien pasliktinās (progresējošs fenotips). Šādu slimību piemēri ir hipersensitīvs pneimonīts, autoimūnas ILD (piemēram, ar reimatoīdo artrītu saistīta ILD), idiopātiska nespecifiska intersticiāla pneimonija, neklasificēta idiopātiska intersticiāla pneimonija un citas ILD. Ofev palīdz mazināt turpmāku plaušu rētošanos un elastības samazināšanos.

Ar sistēmisku sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (SSc-ILD)

Sistēmiskā skleroze (SSc), zināma arī kā sklerodermija, ir reta hroniska autoimūna slimība, kas ietekmē saistaudus daudzās organisma daļās. SSc izraisa ādas un citu iekšējo orgānu, piemēram, plaušu, fibrozi (rētošanos un sacietēšanu). Ja plaušas skar fibroze, to sauc par intersticiālu plaušu slimību (ILD), un tāpēc šo stāvokli sauc par SSc-ILD. Fibroze plaušās samazina spēju pārnest skābekli asinsritē, kā arī samazinās elpošanas spēja. Ofev palīdz samazināt turpmāku plaušu rētošanos un sacietēšanu.

2. Kas Jums jāzina pirms Ofev lietošanas

Nelietojiet Ofev šādos gadījumos:

- ja esat grūtniece;
- ja Jums ir alerģija pret nintedanibu, zemesriekstiem vai soju, vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Ofev lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir vai ir bijuši aknu darbības traucējumi;
- ja Jums ir vai ir bijuši nieru darbības traucējumi vai palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā;
- ja Jums ir vai ir bijuši ar asiņošanu saistīti traucējumi;
- ja Jūs lietojat asinis šķidrinošas zāles (piemēram, varfarīnu, fenprokumonu vai heparīnu), lai novērstu asins recekļu veidošanos;
- ja Jūs lietojat pifrenidonu, jo tas var paaugstināt caurejas, sliktas dūšas, vemšanas un aknu darbības traucējumu risku;
- ja Jums ir vai ir bijuši sirds darbības traucējumi (piemēram, sirdslēkme);
- ja Jums nesen ir veikta ķirurģiska operācija. Nintedanibs var ietekmēt brūču dzīšanu. Tāpēc parasti, ja Jums paredzēta ķirurģiska operācija, ārstēšanu ar Ofev uz laiku pārtrauks. Ārsts izlems, kad atsākt Jūsu ārstēšanu ar šīm zālēm;
- ja Jums ir augsts asinsspiediens;
- ja Jums ir patoloģiski augsts asinsspiediens plaušu asinsvados (pulmonāla hipertensija);
- ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma (asinsvadu sienu paplašināšanās un pavājināšanās) vai plīsums asinsvada sienā.

Ņemot vērā šo informāciju, ārsts var veikt dažas asins analīzes, piemēram, lai pārbaudītu Jūsu aknu darbību. Ārsts šo analīžu rezultātus apspriedīs ar Jums un izlems, vai Jūs drīkstat lietot Ofev.

Kamēr lietojat šīs zāles, nekavējoties informējiet ārstu:

- ja Jums sākas caureja. Caureju ir svarīgi ārstēt agrīni (skatīt 4. punktu);
- ja Jums ir vemšana vai slikta dūša (nelabums);
- ja Jums ir neizskaidrojami simptomi, piemēram, ādas vai acu baltās daļas iekrāsošanās dzeltenā krāsā (dzelte), tumšas vai brūnas krāsas (tējas krāsas) urīns, sāpes vēdera augšējā labajā pusē, asiņošana vai asinsizplūdumi vairāk nekā parasti, vai noguruma sajūta. Tie var būt nopietnu aknu darbības traucējumu simptomi;
- ja Jums ir stipras sāpes vēderā, drudzis, drebuļi, slikta dūša, vemšana vai vēdera sienas muskulatūras sasprindzinājums vai uzpūšanās, jo šādi simptomi var liecināt par caurumu zarnās (kuņģa-zarnu trakta perforāciju). Pastāstiet ārstam arī, ja Jums agrāk ir bijusi peptiska čūla vai divertikuloze, vai vienlaicīgi tiek ārstēti ar pretiekaisuma zālēm (NPL) (lieto, lai mazinātu sāpes un pietūkumu) vai steroīdiem (lieto pret iekaisumu un alerģiju), jo tas var paaugstināt šo risku;
- ja Jums ir stipras sāpes vai krampji vēderā, sarkanais asinis fēcēs vai caureja, jo tie var būt nepietiekamas asins piegādes izraisīti zarnu iekaisuma simptomi;
- ja Jums ir sāpes, pietūkums, apsārtums, siltuma sajūta kādā ekstremitātē, jo tie var būt simptomi, kas liecina par asins recekli kādā Jūsu vēnā (asinsvada veids);
- ja Jums ir spiediena sajūta vai sāpes krūškurvī (parasti ķermeņa kreisajā pusē), sāpes kaklā, žoklī, plecā vai rokā, ātra sirdsdarbība, elpas trūkums, slikta dūša, vemšana, jo tie var būt sirdslēkmes simptomi;
- ja Jums ir liela asiņošana;
- ja Jums rodas zilumi, asiņošana, drudzis, nogurums un apjukums. Tas var liecināt par asinsvadu bojājumiem, kas zināmi kā trombotiska mikroangiopātija (TMA).

Bērni un pusaudži

Ofev nedrīkst lietot bērni un pusaudži vecumā līdz 18 gadiem.

Citas zāles un Ofev

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tai skaitā augu preparātus un bezrecepšu zāles.

Šīs zāles var mijiedarboties ar dažām citām zālēm. Nintedaniba līmeni asinīs un tādējādi blakusparādību (skatīt 4. punktu) risku var paaugstināt, piemēram, šādas zāles:

- zāles, kuras lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai (ketokonazols);
- zāles, kuras lieto baktēriju izraisītu infekciju ārstēšanai (eritromicīns);
- zāles, kuras ietekmē imūno sistēmu (ciklosporīns).

Nintedanība līmeni asinīs un tādējādi Ofev efektivitāti var pazemināt, piemēram, šādas zāles:

- antibiotiskais līdzeklis, ko lieto tuberkulozes ārstēšanai (rifampicīns);
- zāles epilepsijas ārstēšanai (karbamazepīns, fenitoīns);
- augu preparāts depresijas ārstēšanai (asinszāle).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Grūtniecība

Nelietojiet šīs zāles grūtniecības laikā, jo tās var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam un izraisīt iedzimtus defektus.

Pirms Ofev terapijas uzsākšanas Jums jāveic grūtniecības tests, lai pārliecinātos, ka Jums nav iestājusies grūtniecība. Lūdzu, konsultējieties ar ārstu.

Kontracepcija

- Sievietēm, kurām ir iespējama grūtniecība, uzsākot Ofev lietošanu, Ofev lietošanas laikā un vismaz 3 mēnešus pēc ārstēšanas beigām ir jāizmanto augsti efektīva pretapaugļošanās metode, lai novērstu grūtniecību.
- Vispiemērotākās pretapaugļošanās metodes Jums ir jāpārrunā ar savu ārstu.
- Vemšana un/vai caureja, kā arī citi kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi var ietekmēt iekšķīgi lietojamo hormonālo kontracepcijas līdzekļu, piemēram, kontracepcijas tablešu, uzsūkšanos un var samazināt to efektivitāti. Tādēļ, ja Jums rodas kāds no šiem traucējumiem, konsultējieties ar ārstu par citas, piemērotākas kontracepcijas metodes lietošanu.
- Nekavējoties pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja ārstēšanas laikā ar Ofev Jums iestājas grūtniecība vai domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība.

Barošana ar krūti

Nebarojiet bērnu ar krūti, kamēr ārstējaties ar Ofev, jo ir iespējams kaitējuma risks ar krūti barotam bērnam.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ofev maz ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus, ja nejūtaties vesels.

Ofev satur sojas lecitīnu

Nelietojiet šīs zāles, ja Jums ir alerģija pret soju vai zemesriekstiem (skatīt 2. punktu).

3. Kā lietot Ofev

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Lietojiet kapsulas divas reizes dienā ar aptuveni 12 stundu starplaiku apmēram vienā un tajā pašā diennakts laikā, piemēram, vienu kapsulu no rīta un vienu kapsulu vakarā. Tas nodrošina stabila nintedanība līmeņa uzturēšanu asins plūsmā. Norijiet kapsulas veselas, uzdzerot ūdeni, un nekošļājiet kapsulas. Kapsulas ieteicams lietot kopā ar uzturu, tas ir, tieši pirms vai pēc ēšanas. Neatveriet vai nesasmalciniet kapsulu (skatīt 5. punktu).

Pieaugušie

Ieteicamā deva ir viena 150 mg kapsula divas reizes dienā (kopā 300 mg dienā).

Nelietojiet vairāk par ieteicamo Ofev 150 mg divu kapsulu devu dienā.

Ja Jums ir ieteicamās devas (divas Ofev 150 mg kapsulas dienā) nepanesība (skatīt iespējamās blakusparādības 4. punktā), ārsts var samazināt Ofev dienas devu. Nesamaziniet devu un nepārtrauciet ārstēšanu patstāvīgi, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu.

Ārsts var samazināt ieteicamo devu līdz 100 mg divas reizes dienā (kopā 200 mg dienā). Šādā gadījumā ārsts Jūsu ārstēšanai izrakstīs Ofev 100 mg mīkstās kapsulas. Nelietojiet vairāk par ieteikto devu divas Ofev 100 mg kapsulas dienā, ja Jūsu dienas deva ir samazināta līdz 200 mg dienā.

Ja esat lietojis Ofev vairāk nekā noteikts

Nekavējoties sazinieties ar ārstu vai farmaceitu.

Ja esat aizmirsis lietot Ofev

Nelietojiet divas kapsulas kopā, ja esat aizmirsis(-usi) lietot iepriekšējo devu. Lietojiet nākamo Ofev devu plānotajā nākamajā reizē saskaņā ar ārsta vai farmaceita norādījumiem.

Ja pārtraucat lietot Ofev

Nepārtrauciet lietot Ofev, iepriekš nekonsultējoties ar ārstu. Ir svarīgi lietot šīs zāles katru dienu, kamēr ārsts tās Jums ir izrakstījis.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Īpaša uzmanība jāpievērš, ja ārstēšanas laikā ar Ofev, Jums rodas šādas blakusparādības.

Caureja (ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

caureja var izraisīt organisma atūdeņošanos: šķidruma un svarīgu sāļu (tādu elektrolītu kā nātrijs un kālijs) zudumu organismā. Ievērojot pirmās caurejas pazīmes, dzeriet daudz šķidruma un nekavējoties sazinieties ar ārstu. Pēc iespējas ātrāk sāciet atbilstošu caurejas ārstēšanu, piemēram, ar loperamīdu.

Ārstēšanas laikā ar šīm zālēm, novēroja šādas citas blakusparādības.

Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkādas blakusparādības.

Idiopātiska pulmonāla fibroze (IPF)

Ļoti biežas blakusparādības (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- vemšana;
- ēstgribas zudums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- asiņošana;
- izsitumi;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pankreatīts;
- resnās zarnas iekaisums;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- zems trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);

- dzelte, t.i., augstas bilirubīna koncentrācijas izraisīta dzeltenīga ādas un acu ābolu krāsa;
- nieze;
- sirdstrieka;
- matu izkrišana (alopēcija);
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteinūrija).

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nieru mazspēja;
- asinsvada sienīgas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienīgā (aneirismas un artēriju disekcijas).

Citas hroniskas fibrozējošas intersticiālas plaušu slimības (ILD) ar progresējošu fenotipu

Ļoti biežas blakusparādības (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- vemšana;
- ēstgribas zudums;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- ķermeņa masas samazināšanās;
- paaugstināts asinsspiediens (hipertensija);
- asiņošana;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- izsitumi;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- pankreatīts;
- resnās zarnas iekaisums;
- zems trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- dzelte, t.i., augstas bilirubīna koncentrācijas izraisīta dzeltenīga ādas un acu ābolu krāsa;
- nieze;
- sirdstrieka;
- matu izkrišana (alopēcija);
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteinūrija).

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- nieru mazspēja;
- asinsvada sienīgas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienīgā (aneirismas un artēriju disekcijas).

Ar sistēmisku sklerozi saistīta intersticiāla plaušu slimība (SSc-ILD)

Ļoti biežas blakusparādības (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša;
- vemšana;
- sāpes ķermeņa lejasdaļā (vēderā);
- izmainīti aknu testu rezultāti.

Biežas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem):

- asiņošana;
- augsts asinsspiediens (hipertensija);
- ēstgribas zudums;
- ķermeņa masas samazināšanās;
- galvassāpes.

Retākas blakusparādības (iespējamās līdz 1 no 100 cilvēkiem):

- resnās zarnas iekaisums;
- nopietni aknu darbības traucējumi;
- nieru mazspēja;
- zems trombocītu skaits (trombocitopēnija);
- izsitumi;
- nieze.

Nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem):

- sirdstrieka;
- pankreatīts;
- dzelte, t.i., augstas bilirubīna koncentrācijas izraisīta dzeltenīga ādas un acu ābolu krāsa;
- asinsvada sienas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sienā (aneirisma un artēriju disekcijas);
- matu izkrišana (alopēcija);
- palielināts olbaltumvielu daudzums urīnā (proteinūrija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Ofev

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt Ofev temperatūrā līdz 25°C.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka blisteris, kurā ir kapsulas, ir atvērts vai kapsula ir salauzta.

Ja Jūs saskaraties ar kapsulas saturu, nekavējoties nomazgājiet rokas ar lielu daudzumu ūdens (skatīt 3. punktu).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Ofev satur

- Aktīvā viela ir nintedanibs. Viena kapsula satur 150 mg nintedaniba (esilāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir
Kapsulas apvalks: vidējas virknes triglicerīdi, cietie tauki, sojas lecitīns (E322) (skatīt 2. punktu)
Kapsulas apvalks: želatīns, glicerīns (85%), titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Ofev ārējais izskats un iepakojums

Ofev 150 mg kapsulas ir brūnas krāsas, necaurspīdīgas, iegarenas, mīkstā želatīna kapsulas (aptuveni 18 x 7 mm) ar Boehringer Ingelheim uzņēmuma simbola un skaitļa "150" marķējumu vienā pusē.

Ir pieejami divi Ofev 150 mg kapsulu iepakojuma lielumi:

- 30 x 1 mīkstā kapsula alumīnija/alumīnija perforētos dozējamo vienību blisteros
- 60 x 1 mīkstā kapsula alumīnija/alumīnija perforētos dozējamo vienību blisteros

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

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
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.