

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 100 mg mäkké kapsuly

Ofev 150 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Ofev 100 mg mäkké kapsuly

Jedna mäkká kapsula obsahuje 100 mg nintedanibu (ako esilátu)

Pomocná látka so známym účinkom

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

Ofev 150 mg mäkké kapsuly

Jedna mäkká kapsula obsahuje 150 mg nintedanibu (ako esilátu)

Pomocná látka so známym účinkom

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula (kapsula).

Ofev 100 mg mäkké kapsuly

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

Ofev 150 mg mäkké kapsuly

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

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

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

Ofev je indikovaný dospelým na liečbu systémovej sklerózy s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (*Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease*, SSc-ILD).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu majú zahájiť lekári, ktorí majú skúsenosti s liečbou ochorení, pre ktoré je liek Ofev schválený.

Dávkovanie

Dospelí

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

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

Úpravy dávky

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

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

V prípade prerušenia spôsobených zvýšením hodnôt aspartátaminotransferázy (AST) alebo alanínaminotransferázy (ALT) na úroveň > 3x hornej hranice normálu (ULN) sa po návrate úrovne transamináz na východiskové hodnoty má liečba liekom Ofev znovu začať v zníženej dávke (100 mg dvakrát denne u dospelých pacientov), ktorá sa potom môže zvýšiť na plnú dávku (150 mg dvakrát denne u dospelých pacientov) (pozri časti 4.4 a 4.8).

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti (≥ 65 rokov)

U starších pacientov neboli pozorované žiadne celkové rozdiely v bezpečnosti a účinnosti lieku. U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky *a-priori*. U pacientov vo veku ≥ 75 rokov je pravdepodobnejšie, že budú kvôli manažmentu vedľajších účinkov potrebovať zníženie dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s mierne až stredne závažnou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje úprava začiatocnej dávky. U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (< 30 ml/min klírensu kreatinínu) sa bezpečnosť, účinnosť ani farmakokinetika nintedanibu neskúmali.

Porucha funkcie pečene

U dospelých pacientov s mierne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) je odporúčaná dávka lieku Ofev 100 mg dvakrát denne s odstupom približne 12 hodín. U pacientov s mierne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) je potrebné zvážiť prerušenie liečby alebo ukončenie z dôvodu vyriešenia nežiaducich účinkov. U pacientov s poruchou funkcie pečene s klasifikáciou Child-Pugh B a C sa bezpečnosť a účinnosť nintedanibu neskúmala. Liečba pacientov so stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh B) a závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh C) liekom Ofev sa neodporúča (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Nintedanib sa nesmie používať u detí (pozri časť 4.8 a 5.1).

Spôsob podávania

Ofev je určený na perorálne použitie. Kapsuly sa majú užívať s jedlom, prehĺtať zapíjané vodou vcelku a nemajú sa žuť. Kapsula sa nemá otvárať ani drviť (pozri časť 6.6).

4.3 Kontraindikácie

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Diarea

V klinických skúšaní (pozri časť 5.1) bola najčastejšie hlásenou nežiaducou reakciou gastrointestinálneho traktu diarea (pozri časť 4.8). U väčšiny pacientov bola táto nežiaduca reakcia miernej až stredne silnej intenzity a vyskytla sa v priebehu prvých 3 mesiacov liečby.

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

Nevolnosť a vracanie

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

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

Funkcia pečene

U pacientov so stredne závažnou (Child-Pugh B) alebo závažnou (Child-Pugh C) poruchou funkcie pečene sa bezpečnosť a účinnosť lieku Ofev neskúmali. Z tohto dôvodu sa liečba takýchto pacientov liekom Ofev neodporúča (pozri časť 4.2). Na základe zvýšenej expozície sa u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Child Pugh A) môže zvýšiť riziko nežiaducich reakcií. Dospelí pacienti s mierne závažnou poruchou funkcie pečene (Child-Pugh A) by mali byť liečení zníženou dávkou lieku Ofev (pozri časti 4.2 a 5.2).

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

Zvýšenie hodnôt pečeňových enzýmov (ALT, AST, krvná alkalická fosfatáza (ALP), gama-glutamyltransferáza (GGT), pozri časť 4.8) a bilirubínu bolo vo väčšine prípadov po znížení alebo prerušení dávky reverzibilné. Ak sa namerajú zvýšené hodnoty transamináz (AST alebo ALT) > 3 x ULN, odporúča sa dávku znížiť alebo liečbu liekom Ofev prerušiť a pacienta intenzívne monitorovať. Po návrate transamináz na východiskové hodnoty sa liečba liekom Ofev môže obnoviť v plnej dávke alebo znovu začať pri zníženej dávke s nasledujúcim zvýšením na plnú dávku (pozri

časť 4.2 Úpravy dávky). Ak sú so zvýšením hodnôt pečeňových testov spojené klinické znaky alebo príznaky poškodenia pečene, napr. žltáčka, liečba liekom Ofev sa má natrvalo ukončiť. Treba preskúmať alternatívne príčiny zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov.

Dospelí pacienti s nízkou telesnou hmotnosťou (< 65 kg), ázijskí pacienti a pacientky majú vyššie riziko zvýšenia hodnôt pečeňových enzýmov. Expozícia nintedanibu sa lineárne zvyšovala s vekom pacienta, čo môže takisto spôsobovať vyššie riziko vzniku zvýšených hodnôt pečeňových enzýmov (pozri časť 5.2). Odporúča sa, aby pacienti s týmito rizikovými faktormi boli intenzívne monitorovaní.

Funkcia obličiek

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

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

Hemorágia

Inhibícia receptora pre vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGFR) sa môže spájať so zvýšeným rizikom krvácania.

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

Arteriálne tromboembolické udalosti

Z klinických skúšaní boli vylúčení pacienti s nedávnym infarktom myokardu alebo nedávnou mozgovou príhodou v anamnéze. V klinických skúšaníach u dospelých pacientov boli arteriálne tromboembolické udalosti hlásené zriedkavo (Ofev 2,5 % oproti placebo 0,7 % pre INPULSIS; Ofev 0,9 % oproti placebo 0,9 % pre INBUILD; Ofev 0,7 % oproti placebo 0,7 % pre SENCIS).

V skúšaníach INPULSIS sa u vyššieho percenta pacientov v skupine s liekom Ofev (1,6 %) vyskytol infarkt myokardu v porovnaní so skupinou s placebom (0,5 %), kým nežiaduce udalosti svedčiacie o ischemickom ochorení srdca boli medzi skupinou s liekom Ofev a skupinou s placebom vyvážené.

V skúšaní INBUILD sa infarkt myokardu pozoroval s nízkou frekvenciou: Ofev 0,9 % oproti placebo 0,9 %. V skúšaní SENCIS sa infarkt myokardu pozoroval s nízkou frekvenciou v skupine s placebom (0,7 %) a nepozoroval sa v skupine liečenej liekom Ofev.

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

Aneurizmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuriziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby liekom Ofev je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneurizma v anamnéze.

Venózny tromboembolizmus

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

Perforácie gastrointestinálneho traktu a ischemická kolitída

V klinických skúšaníach u dospelých pacientov bola frekvencia pacientov s perforáciou až 0,3 % v oboch liečebných skupinách. Vplyvom mechanizmu účinku nintedanibu môžu mať pacienti zvýšené riziko perforácií gastrointestinálneho traktu. Prípady perforácie gastrointestinálneho traktu a prípady ischemickej kolitídy, z ktorých niektoré boli smrteľné, boli hlásené v období po uvedení na

trh. Pri liečbe pacientov s predchádzajúcim chirurgickým zákrokom v brušnej oblasti, predchádzajúcou peptickou ulceráciou v anamnéze, divertikulárnou chorobou alebo súbežne liečených kortikosteroidmi alebo nesteroidnými protizápalovými liekmi (NSAID) treba byť obzvlášť opatrný. Užívanie lieku Ofev sa má začať až po uplynutí minimálne 4 týždňov po chirurgickom zákroku v brušnej oblasti. Terapia liekom Ofev sa má natrvalo ukončiť u pacientov, u ktorých sa vyvinie perforácia gastrointestinálneho traktu alebo ischemická kolitída. Výnimočne sa môže liečba liekom Ofev znovu začať po úplnom vyriešení ischemickej kolitídy a starostlivom vyhodnotení pacientovho stavu a iných rizikových faktorov.

Proteinúria nefrotického rozsahu a trombotická mikroangiopatia

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

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

Hypertenzia

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

Pľúcna hypertenzia

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

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

Ofev sa nemá používať u pacientov so závažnou pľúcnou hypertenziou.

U pacientov s miernou až stredne závažnou pľúcnou hypertenziou sa odporúča dôkladné sledovanie.

Komplikácie hojenia rán

V klinických skúšaní nebol pozorovaný žiadny zvýšený výskyt zhoršeného hojenia rán.

Vychádzajúc z mechanizmu účinku môže nintedanib komplikovať hojenie rany. Žiadne vyhradené štúdie skúmajúce účinok nintedanibu na hojenie rán neboli vykonané. Liečba liekom Ofev sa má preto iniciovať alebo – v prípade perioperačného prerušenia – obnoviť na základe klinického posúdenia adekvátneho hojenia rany.

Spoločné podávanie s pirfenidónom

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

Účinok na interval QT

V programe klinickej štúdie sa pri nintedanibe nepozoroval žiadny dôkaz predĺženia intervalu QT (časť 5.1). Keďže je známe, že niektoré inhibítory tyrozínkinázy majú vplyv na interval QT, pri podávaní nintedanibu pacientom, u ktorých môže dôjsť k predĺženiu intervalu QTc, treba postupovať obozretno.

Alergická reakcia

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

4.5 Liekové a iné interakcie

P-glykoproteín (P-gp)

Nintedanib je substrát P-gp (pozri časť 5.2). Vo vyhradenej štúdií liekových interakcií spoločné podávanie s potentným inhibítorom P-gp ketokonazolom zvýšilo expozíciu nintedanibu 1,61-násobne podľa AUC a 1,83-násobne podľa C_{max} . V štúdií liekových interakcií s potentným induktorom P-gp rifampicínom sa expozícia nintedanibu znížila na 50,3 % podľa AUC a na 60,3 % podľa C_{max} pri spoločnom podaní s rifampicínom v porovnaní so samotným nintedanibom. Potentné inhibítory P-gp (napr. ketokonazol, erytromycín alebo cyklosporín) môžu v prípade spoločného podania s liekom Ofev zvýšiť expozíciu nintedanibu. V takýchto prípadoch treba pacientov intenzívne monitorovať z hľadiska znášanlivosti nintedanibu. Manažment nežiaducich reakcií si môže vyžadovať prerušenie, zníženie dávky alebo ukončenie liečby liekom Ofev (pozri časť 4.2).

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

Cytochrómové (CYP) enzýmy

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

Spoločné podávanie s inými liekmi

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

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

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia

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

Gravidita

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

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

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

Dojčenie

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

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

Pre informácie o manažmente vybraných nežiaducich reakcií pozri časť 4.4.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

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

Tabuľka 1: Súhrn nežiaducich reakcií lieku podľa kategórie frekvencií

Trieda orgánových systémov Preferovaný termín	Frekvencia		
	Idiopatická pľúcna fibróza	Iné chronické fibrotizujúceILD s progresívnym fenotypom	Systémová skleróza s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou
Poruchy krvi a lymfatického systému			
Trombocytopénia	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy metabolizmu a výživy			
Zníženie telesnej hmotnosti	časté	časté	časté
Znížená chuť do jedla	časté	veľmi časté	časté
Dehydratácia	menej časté	menej časté	neznáme
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			
Infarkt myokardu	menej časté	menej časté	neznáme
Poruchy ciev			
Krvácanie (pozri časť 4.4)	časté	časté	časté
Hypertenzia	menej časté	časté	časté
Aneurizmy a arteriálne disekcie	neznáme	neznáme	neznáme
Poruchy gastrointestinálneho traktu			
Diarea	veľmi časté	veľmi časté	veľmi časté
Nevoľnosť	veľmi časté	veľmi časté	veľmi časté
Bolesť brucha	veľmi časté	veľmi časté	veľmi časté
Vracanie	časté	veľmi časté	veľmi časté
Pankreatitída	menej časté	menej časté	neznáme
Kolitída	menej časté	menej časté	menej časté
Poruchy pečene a žľových ciest			
Poškodenie pečene spôsobené liekom	menej časté	časté	menej časté
Zvýšenie pečeňových enzýmov	veľmi časté	veľmi časté	veľmi časté
Zvýšenie alanínaminotransferázy (ALT)	časté	veľmi časté	časté
Zvýšenie aspartátaminotransferázy (AST)	časté	časté	časté
Zvýšenie gamaglutamyltransferázy (GGT)	časté	časté	časté
Hyperbilirubinémia	menej časté	menej časté	neznáme
Zvýšenie krvnej alkalickéj fosfatázy (ALP)	menej časté	časté	časté
Poruchy kože a podkožného tkaniva			
Vyrážka	časté	časté	menej časté
Pruritus	menej časté	menej časté	menej časté
Alopécia	menej časté	menej časté	neznáme
Poruchy obličiek a močových ciest			
Zlyhanie obličiek (pozri časť 4.4)	neznáme	neznáme	menej časté
Proteinúria	menej časté	menej časté	neznáme
Poruchy nervového systému			
Bolesť hlavy	časté	časté	časté

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Diarea

V klinických skúšaníach (pozri časť 5.1) bola diarea najčastejšie hlásenou gastrointestinálnou udalosťou. U väčšiny pacientov bola táto udalosť miernej až stredne silnej intenzity. Viac než dve tretiny pacientov, u ktorých sa diarea vyskytla, hlásili jej prvý výskyt už počas prvých troch mesiacov liečby. U väčšiny pacientov boli udalosti riešené podaním antidiaroidík, znížením dávky alebo prerušením liečby (pozri časť 4.4). Prehľad udalostí diarey hlásených v klinických skúšaníach je uvedený v tabuľke 2.

Tabuľka 2: Diarea v klinických skúšaníach trvajúcich 52 týždňov

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

Zvýšenie pečeňových enzýmov

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

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

Krvácanie

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

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

Proteinúria

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

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

Histologické nálezy boli v individuálnych prípadoch konzistentné s glomerulárnou mikroangiopatiou

s renálnymi trombami alebo bez nich. Po ukončení liečby liekom Ofev sa pozorovalo zvrátenie príznakov, v niektorých prípadoch so zvyškovou proteinúriou.

U pacientov, u ktorých sa vyvinú prejavy alebo príznaky nefrotického syndrómu sa má zvážiť ukončenie liečby (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

K dispozícii sú obmedzené údaje o bezpečnosti pre nintedanib u pediatrickej populácie.

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

Poruchy pečene a žlčových ciest hlásené v súvislosti s nintedanibom počas placebom kontrolovaného obdobia boli poškodenie pečene (3,8 %) a zvýšené hodnoty pečeňových testov (3,8 %). Z dôvodu obmedzených údajov nie je jasné, či je riziko poškodenia pečene vyvolané liekom podobné u detí v porovnaní s dospelými (pozri časť 4.4).

Na základe predklinických nálezov sa ako potenciálne riziko v pediatrickom klinickom skúšaní sledoval vývoj kostí, rastu a zubov (pozri časť 5.3). Potenciálny vplyv na rast a vývoj zubov nie je známy (pozri časť 5.1).

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

Nintedanib je nízkomolekulový inhibítor tyrozínkinázy, zahŕňajúci receptory rastového faktora odvodeného od krvných doštičiek (PDGFR) α a β , receptory fibroblastového rastového faktora (FGFR 1-3) a VEGFR 1-3. Nintedanib navyše inhibuje kinázy Lck (tyrozínproteínkinázu špecifickú pre lymfocyty), Lyn (tyrozínproteínkinázu lyn), Src (protoonkogén tyrozínproteínkinázu src) a CSF1R (receptor pre faktor 1 stimulujúci rast kolónií). Nintedanib sa kompetitívne viaže na väzbové miesta adenosíntrifosfátu (ATP) týchto kináz a blokuje intracelulárne signalizačné kaskády, pre ktoré sa preukázalo, že sú zapojené do patogenézy remodelovania fibrotického tkaniva pri intersticiálnej pľúcnej chorobe.

Farmakodynamické účinky

V *in vitro* štúdiách s použitím ľudských buniek sa pre nintedanib preukázalo, že inhibuje procesy, ktoré sú považované za súčasť iniciácie fibrotickej patogenézy, uvoľňovania profibrotických mediátorov z monocytov periférnej krvi a polarizácie makrofágov na alternatívne aktivované makrofágy. Pre nintedanib sa preukázalo, že inhibuje fundamentálne procesy orgánovej fibrogenézy, proliferácie a migrácie fibroblastov a ich transformácie na aktívny fenotyp myofibroblastov ako aj sekréciu extracelulárnej hmoty. V štúdiách na zvieratách vo viacerých modeloch IPF, SSc/SSc-ILD,ILD spojenej s reumatoidnou artritídou (RA) a iných orgánových fibróz sa pre nintedanib preukázali protizápalové účinky a protifibrotické účinky v pľúcach, koži, srdci, obličkách a pečeni. Nintedanib vykazoval tiež cievnú aktivitu. Znižoval apoptózu dermálnych mikrovaskulárnych endotelových buniek a oslaboval pľúcne vaskulárne remodelovanie znižovaním proliferácie buniek hladkého svalstva ciev, hrúbky pľúcnych cievnych stien a percenta upchaných pľúcnych ciev.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

Klinická účinnosť nintedanibu sa skúmala u pacientov s IPF v 3. fáze dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebo kontrolovaných štúdií s rovnakým dizajnom (INPULSIS-1 (1199.32) a INPULSIS-2 (1199.34)). Zo štúdií boli vylúčení pacienti s predpokladanou východiskovou hodnotou FVC < 50 % alebo predpokladanou východiskovou hodnotou difúznej pľúcnej kapacity pre oxid uhoľnatý (DLCO, korigovanou pre hemoglobín) < 30 %. Pacienti boli randomizovaní v pomere 3 : 2 na liečbu liekom Ofev 150 mg alebo placebo dvakrát denne po dobu 52 týždňov.

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

Ročná miera poklesu hodnoty FVC

U pacientov užívajúcich nintedanib bola ročná miera poklesu hodnoty FVC (v ml) v porovnaní s pacientmi s placebo výrazne znížená. Účinok liečby bol v oboch skúšaních konzistentný. Jednotlivé aj súhrnné výsledky štúdií si pozrite v tabuľke 3.

Tabuľka 3: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) v skúšaníach INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny

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

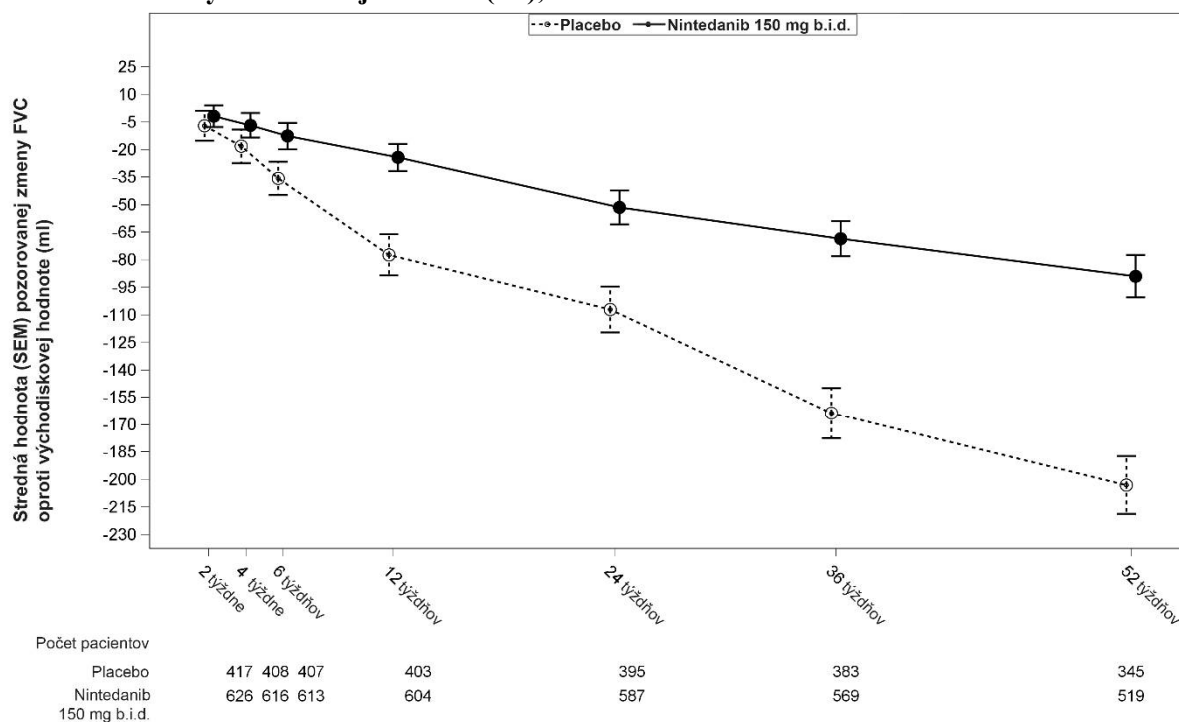
¹ Odhadnuté na základe regresného modelu s náhodným koeficientom (RCR).

CI: interval spoľahlivosti

V analýze citlivosti, ktorá predpokladala, že u pacientov s chýbajúcimi údajmi v 52. týždni by bol pokles hodnoty FVC po poslednej pozorovanej hodnote rovnaký ako u všetkých pacientov na placebe, upravený rozdiel v ročnej miere poklesu medzi nintedanibom a placebom bol 113,9ml/rok (95 % CI 69,2; 158,5) v štúdiu INPULSIS-1 a 83,3 ml/rok (95 % CI 37,6; 129,0) v INPULSIS-2.

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

Obrázok 1: Stredná hodnota (SEM) pozorovanej zmeny hodnoty FVC v priebehu času oproti východiskovej hodnote (ml), súhrn štúdií INPULSIS-1 a INPULSIS-2



b.i.d. = dvakrát denne

Analýza FVC respondérov

V oboch skúšaních INPULSIS bol podiel FVC respondérov, ktorí sú definovaní ako pacienti s predpovedaným absolútnym percentuálnym poklesom hodnoty FVC najviac 5 % (prahová hodnota svedčiaca o zvyšujúcom sa riziku úmrtnosti na IPF), signifikantne vyšší v skupine s nintedanibom v porovnaní s placebom. Podobné výsledky boli pozorované v analýzach používajúcich konzervatívnu prahovú hodnotu 10 %. Jednotlivé aj súhrnné výsledky štúdií si pozrite v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Podiel FVC respondérov v 52. týždni v skúšaních INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny

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

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

²Na základe logistickej regresie.

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

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

Tabuľka 5: Frekvencia pacientov s absolútnym poklesom predpokladanej % hodnoty FVC ≥ 10 % alebo smrť počas 52 týždňov a čas do progresie v skúšaní INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny

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

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

² Na základe log-rank testu.

³ Na základe Coxovho regresného modelu.

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

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

Čas do prvej akútnej exacerbácie IPF

V súhrnnej analýze skúšaní INPULSIS mali pacienti, ktorým bol podávaný nintedanib, číselne nižšie riziko akútnej exacerbácie v porovnaní s pacientmi na placebe. Individuálne aj súhrnné výsledky štúdií si pozrite v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Analýza frekvencie pacientov s akútnou exacerbáciou IPF počas 52 týždňov a času do prvej exacerbácie na základe udalostí hlásených skúšajúcim v skúšaní INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny

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

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

² Na základe log-rank testu.

³ Na základe Coxovho regresného modelu.

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

Analýza prežívania

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

Tabuľka 7: Úmrtnosť zo všetkých príčin počas 52 týždňov v skúšaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 a ich súhrnné údaje – liečené skupiny

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

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

² Na základe log-rank testu.

³ Na základe Coxovho regresného modelu.

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

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

Pacienti s IPF s pokročilou poruchou funkcie pľúc (INSTAGE)

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

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

Dodatočné údaje zo skúšania INJOURNEY fázy IV s podávaním lieku Ofev v dávke 150 mg dvakrát denne a doplnkového pirfenidónu po dobu 12 týždňov

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

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

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

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

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

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

Priemerný (štandardná odchýlka [SD, min-max]) vek pacientov bol 65,8 (9,8; 27 - 87) rokov a (15,6; 42 - 137) predpokladanej priemernej percentuálnej hodnoty. Základné klinické diagnózyILD v skupinách zastúpené v skúšaní bola pneumonitída z precitlivenosti (26,1%), autoimunitnéILD (25,6 %), idiopatická nešpecifická intersticiálna pneumónia (18,9 %), neklasifikovateľná idiopatická intersticiálna pneumónia (17,2 %) a inéILD (12,2 %).

Skúšanie INBUILD nebolo navrhnuté ani nemalo dostatočný počet účastníkov na poskytnutie dôkazu prínosu nintedanibu u podskupín so špecifickými diagnózami. V podskupinách založených na diagnózachILD boli preukázané konzistentné účinky. Skúsenosti s nintedanibom v prípade veľmi zriedkavých progresívnych fibrotizujúcichILD sú obmedzené.

Ročná miera poklesu hodnoty FVC

Ročná miera poklesu hodnoty FVC (v ml) bola počas 52 týždňov výrazne znížená o 107,0 ml u pacientov liečených liekom Ofev v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (tabuľka 8), čo zodpovedalo relatívnemu liečebnému účinku 57,0 %.

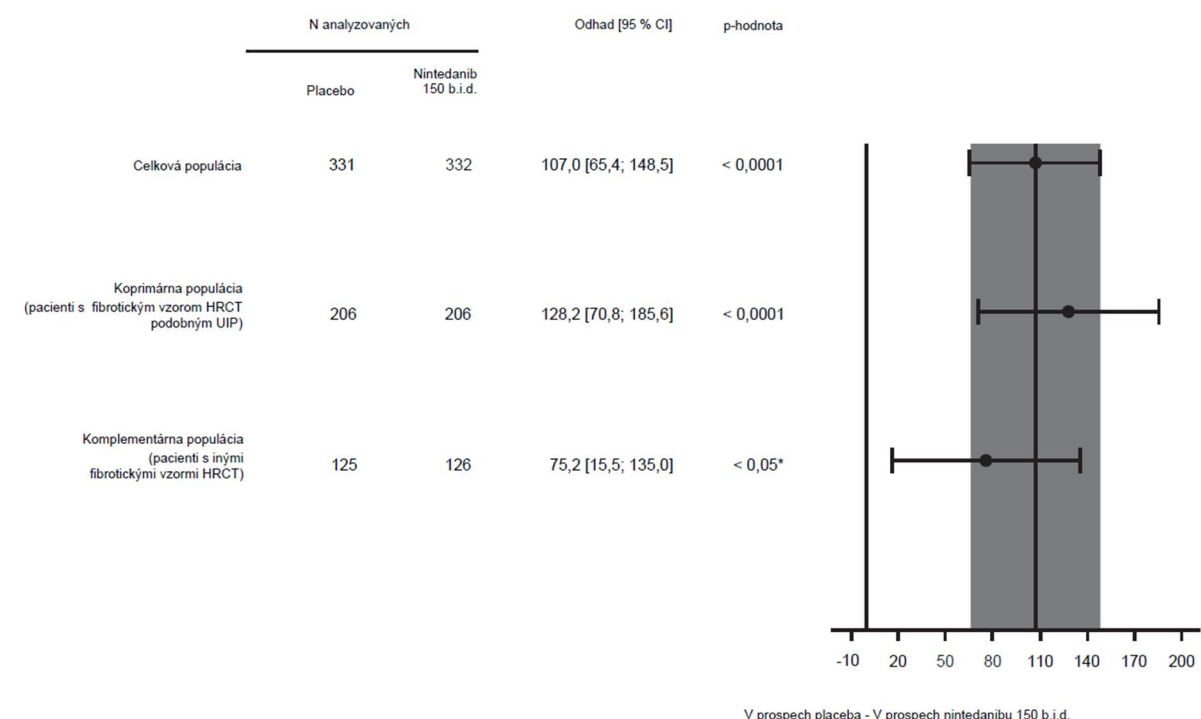
Tabuľka 8: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) počas 52 týždňov

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

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

Podobné výsledky sa pozorovali v koprímárnej populácii pacientov s fibrotickým obrazom podobným UIP na HRCT. Liečebný účinok bol konzistentný v komplementárnej populácii pacientov s inými fibrotickými zmenami na HRCT (interakčná p-hodnota 0,2268) (obrázok 2).

Obrázok 2 Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) v populáciách pacientov počas 52 týždňov (Forest plot graf)



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

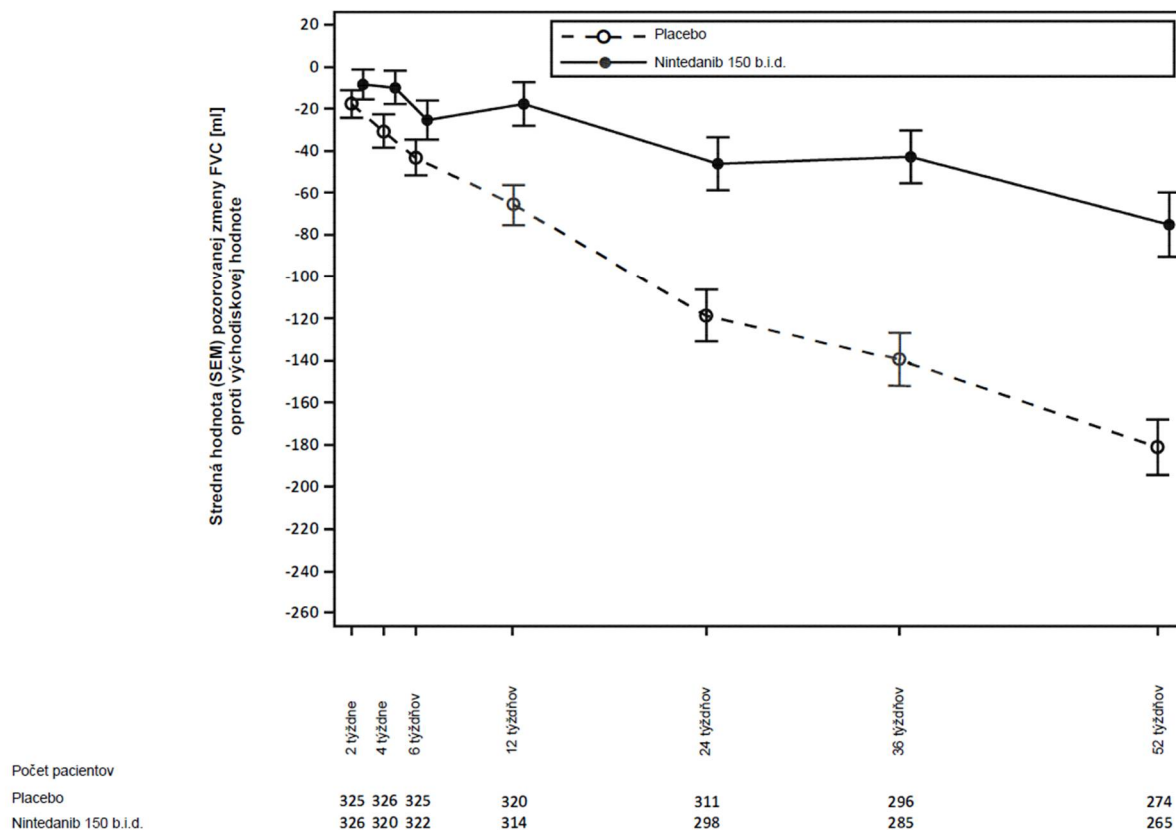
* nominálna p-hodnota (p = 0,014)

b.i.d. = dvakrát denne

Výsledky účinku lieku Ofev pri znižovaní ročnej miery poklesu hodnoty FVC sa potvrdili všetkými vopred špecifikovanými analýzami citlivosti a pozorovali sa konzistentné výsledky vo vopred špecifikovaných podskupinách účinnosti: pohlavie, veková skupina, rasa, predpokladaná východisková percentuálna hodnota FVC a pôvodná základná klinická diagnóza ILD v skupinách.

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

Obrázok 3 Stredná hodnota (SEM) pozorovanej zmeny hodnoty FVC (ml) oproti východiskovej hodnote počas 52 týždňov



b.i.d. = dvakrát denne

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

Analýza FVC respondérov

Podiel FVC respondérov, definovaných ako pacientov s predpokladaným relatívnym poklesom predikovanej hodnoty nižším ako 5 % bol vyšší v skupine s liekom Ofev v porovnaní s placebom. Podobné výsledky sa pozorovali v analýzach používajúcich prahovú hodnotu 10 % (tabuľka 9).

Tabuľka 9: Podiel FVC respondérov v 52. týždni v skúšaní INBUILD

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

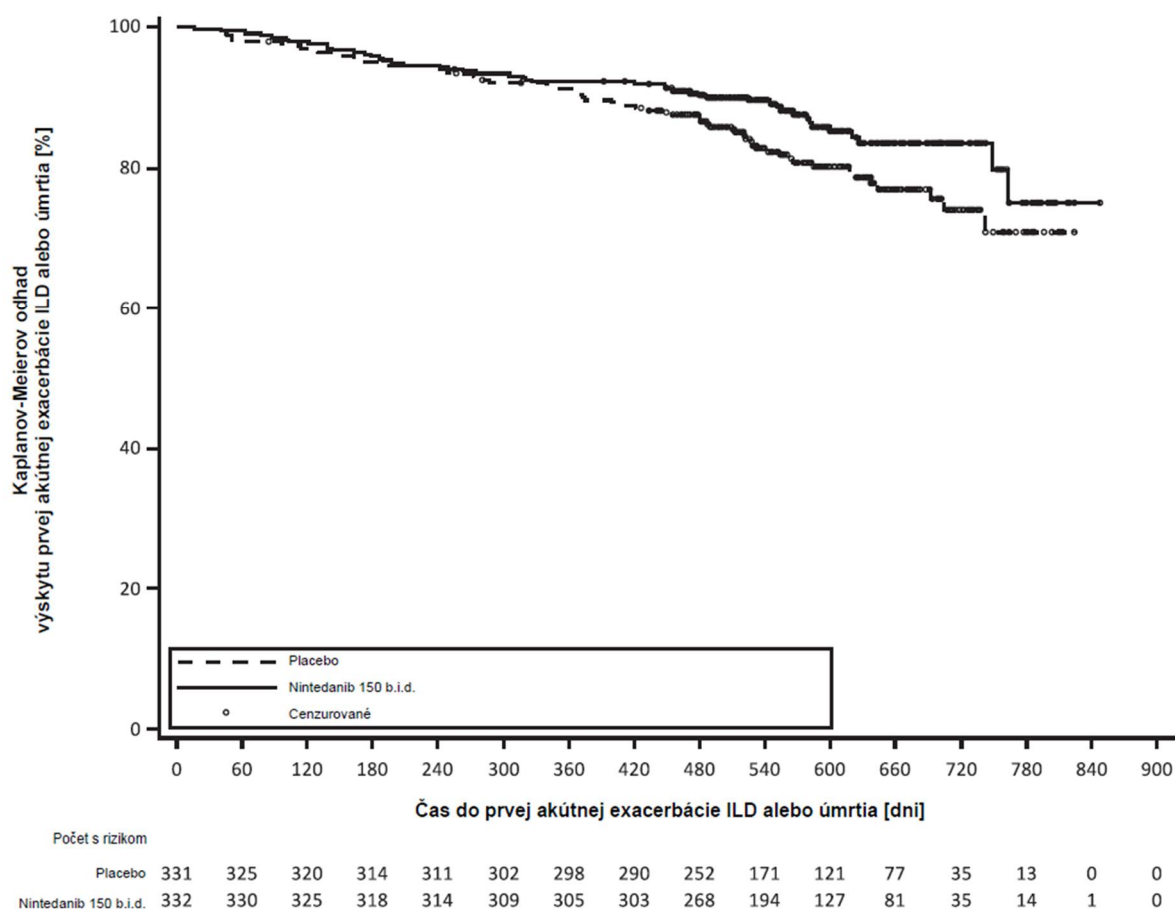
¹Pacienti odpovedajúci na liečbu (respondéri) sú takí, ktorí nemajú žiadny relatívny pokles väčší ako 5 % alebo väčší ako 10 % percentuálnej hodnoty, v závislosti od prahovej hodnoty a s hodnotením FVC v 52. týždni (pacienti s chýbajúcimi údajmi v 52. týždni sa nepovažovali za respondérov).

²Na základe logistického modelu regresie s predpokladanou kontinuálnou kovariantnou východiskovou percentuálnou hodnotou FVC a binárnym kovariantným nálezom na HRCT

Čas do prvej akútnej exacerbácie ILD alebo úmrtia

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

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



b.i.d. = dvakrát denne

Analýza prežívania

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

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

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

Kvalita života

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

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

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

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

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

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

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

Ročná miera poklesu hodnoty FVC

Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) bola počas 52 týždňov výrazne znížená o 41,0 ml u pacientov liečených liekom Ofev v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo (tabuľka 10), čo zodpovedalo relatívnemu liečebnému účinku 43,8 %.

Tabuľka 10: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (ml) počas 52 týždňov

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

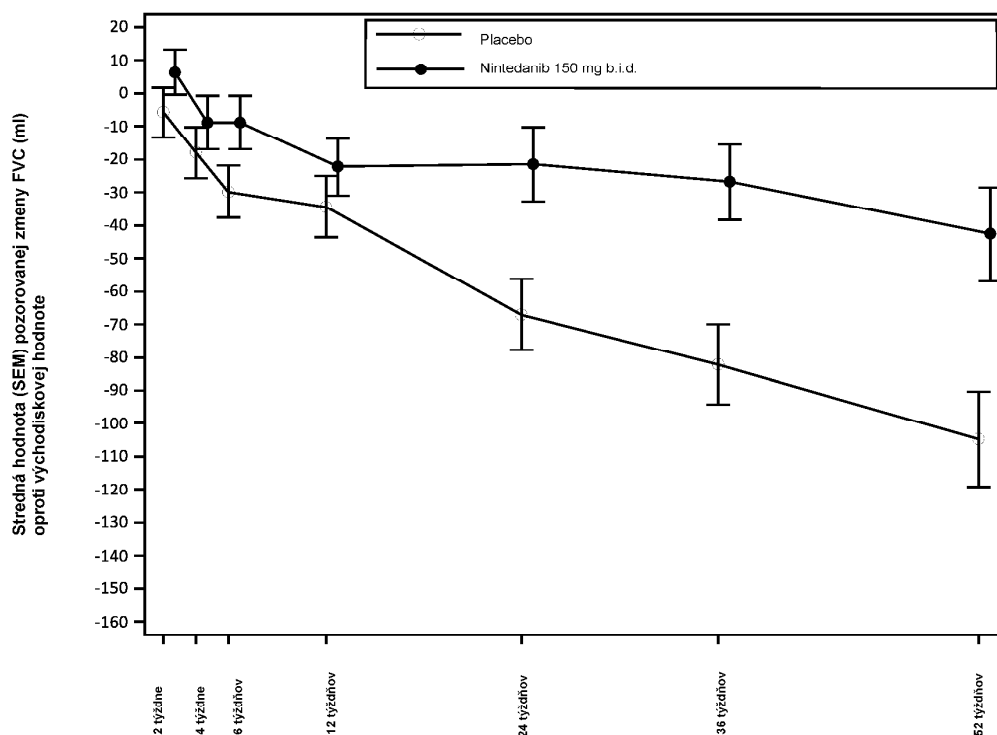
¹Na základe regresného modelu s náhodným koeficientom s pevnými kategorickými účinkami liečby, stavu ATA, pohlavia, pevnými kontinuálnymi účinkami času, východiskovej hodnoty FVC (ml), veku, výšky a vrátane interakcií liečby podľa času a východiskovej hodnoty podľa času. Náhodný účinok bol zahrnutý pre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

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

Podobné účinky boli navyše pozorované na ďalších koncových ukazovateľoch funkcie pľúc, napr. absolútna zmena oproti východiskovej hodnote FVC v ml v 52. týždni (obrázok 5 a tabuľka 11) a predpokladaná miera poklesu hodnoty FVC v % počas 52 týždňov (tabuľka 12), poskytujúce ďalšie potvrdenie účinkov lieku Ofev na spomalenie progresie SSc-ILD. Navyše malo menej pacientov v skupine s liekom Ofev absolútny predpokladaný pokles hodnoty FVC > 5 % (20,6 % v skupine s liekom Ofev oproti 28,5 % v skupine s placebom, OR = 0,65, p = 0,0287). Relatívny pokles hodnoty FVC v ml > 10 % bol porovnateľný medzi oboma skupinami (16,7 % v skupine s liekom Ofev oproti 18,1 % v skupine s placebom, OR = 0,91, p = 0,6842). V týchto analýzach boli chýbajúce hodnoty FVC v 52. týždni zadané ako najhoršie pacientove hodnoty počas liečby.

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

Obrázok 5: Stredná hodnota (SEM) pozorovanej zmeny hodnoty FVC (ml) oproti východiskovej hodnote počas 52 týždňov



Počet pacientov	2 týždne	4 týždne	6 týždňov	12 týždňov	24 týždňov	36 týždňov	52 týždňov
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintedanib 150 mg b.i.d.	283	281	273	278	265	262	241

b.i.d. = dvakrát denne

Tabuľka 11: Absolútna zmena hodnoty FVC (ml) oproti východiskovej hodnote v 52. týždni

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

¹Na základe zmiešaného modelu opakovaných meraní (*Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM) s pevnými kategorickými účinkami stavu ATA, návštevy, interakcie liečby podľa návštevy, interakcie východiskovej hodnoty podľa návštevy, veku, pohlavia a výšky. Návšteva bola opakovaným meraním. Chyby v rámci pacienta boli modelované neštruktúrovanou maticou variancie-kovariancie. Upravená priemerná hodnota sa zakladala na všetkých pacientoch analyzovaných v modeli (nie len na pacientoch s východiskovou hodnotou a meraním v 52. týždni).

Tabuľka 12: Ročná miera poklesu hodnoty FVC (predpokladané %) počas 52 týždňov

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

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

Zmena oproti východiskovej hodnote v mRSS (modified Rodnan Skin Score) v 52. týždni

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

Zmena oproti východiskovej hodnote v celkovom skóre dotazníka SGRO (St. George's Respiratory Questionnaire) v 52. týždni

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

Analýza prežívania

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

Interval QT

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

Pediatrická populácia

Fibrotizujúce intersticiálne pľúcne choroby (ILD) u detí a dospelých

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

Do skúšania InPedILD boli zaradené deti a dospelí vo veku 6 až 17 rokov s klinicky významným fibrotizujúcimILD a predpokladanej hodnoty FVC najmenej 25 %. Pacienti boli klasifikovaní ako majúci fibrotizujúceILD na základe dôkazu fibrózy na dvoch vyšetreniach HRCT (s jedným vyšetrením HRCT vykonaným v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov) alebo dôkazu fibrózy na biopsii pľúc a jednom HRCT vyšetrení vykonanom v priebehu predchádzajúcich 12 mesiacov. Klinicky významné ochorenie bolo definované ako Fanovo skóre ≥ 3 alebo dokumentovaný dôkaz klinickej progresie v rámci akéhokoľvek časového obdobia. Dôkaz klinickej progresie sa zakladal na relatívnom poklese predpokladanej hodnoty FVC $\geq 10\%$, relatívnom poklese predpokladanej hodnoty FVC 5 – 10 % so zhoršovaním príznakov, zhoršovaním fibrózy na HRCT alebo iných meraniach klinického zhoršenia pripisovaného progresívnej pľúcnej fibróze (napr. zvýšená potreba kyslíka, znížená kapacita difúzie), aj keď to nebola požiadavka na zaradenie pre pacientov s Fanovym skóre ≥ 3 .

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

Spolu bolo randomizovaných 39 pacientov (61,5 % žien), (6 - 11 rokov: 12 pacientov, 12 - 17 rokov: 27 pacientov). Priemerný vek [štandardná odchýlka (SD)] bol 12,6 (3,3) roka. Priemerná (SD) telesná hmotnosť bola 42,2 kg (17,8 kg), 6 - 11 rokov: 26,6 kg (10,4 kg), 12 - 17 rokov: 49,1 kg (16,0 kg).

Do skúšania 1199-0337 boli zaradení pacienti so širokým spektrom ochorení. Najčastejšími základnými samostatnými diagnózamiILD boli „deficit povrchovo aktívneho proteínu“ (nintedanib: 26,9 %, placebo: 38,5 %) „systémová skleróza“ (nintedanib: 15,4 %, placebo: 23,1 %), a „toxicitou/žiarením/liekmi vyvolaná pneumonitída“ (nintedanib: 11,5 %, placebo 7,7 %). Chronická hypersenzitívna pneumonitída sa hlásila u 2 pacientov (nintedanib: 7,7 %). Ostatné základné diagnózyILD, každá hlásená pre 1 pacienta, boli fibróza po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek (HSCT), juvenilná reumatoidná artritída (RA), juvenilná idiopatická artritída, dermatomyozitída (DM), deskvamatívna intersticiálna pneumonitída, influenza H1N1, nejasné (chronické difúzne pľúcne ochorenie), Copa syndróm, mutácia Copa génu, nediferencované ochorenie spojivového tkaniva, poinfekčná bronchiolitis obliterans, nešpecifikovanáILD, idiopatická a Sting-asociovaná vaskulopatia.

U všetkých pacientov sa hlásila aspoň 1 súbežná liečba počas dvojito zaslepeného obdobia. Bolo povolené používanie súbežných terapií (vo východiskovom stave, počas liečby, po vysadení skúšaného lieku po štúdiu) na liečbu základného ochorenia vrátane kortikosteroidov a imunomodulátorov.

Výsledky pre primárne koncové ukazovatele boli:

- Expozícia nintedanibu opísaná ako $AUC_{\tau,ss}$ založená na odbere vzoriek v rovnovážnom stave bola vo všeobecnosti podobná u detí a dospievajúcich a porovnateľná s $AUC_{\tau,ss}$ pozorovanou u dospelých (pozri časť 5.2).
- Percentuálny podiel pacientov s nežiaducimi udalosťami vzniknutými počas liečby v 24. týždni bol na úrovni 84,6 % v skupine s nintedanibom (6 - 11 rokov: 75,0 %, 12 - 17 rokov: 88,9 %) a 84,6 % v skupine s placebom (6 - 11 rokov: 100 %, 12 - 17 rokov: 77,8 %).

V štúdií nebol žiadny primárny koncový ukazovateľ účinnosti.

Sekundárnym koncovým ukazovateľom funkcie pľúc bola zmena predpokladanej % hodnoty FVC v 24. týždni a v 52. týždni oproti východiskovému stavu. Upravená priemerná zmena predpokladanej % hodnoty FVC v 24. týždni oproti východiskovému stavu bola na úrovni 0,31 (95 % CI -2,36; 2,98) v skupine s nintedanibom a -0,89 (95 % CI -4,61; 2,82) v skupine s placebom, s upraveným priemerným (95 % CI) rozdielom predpokladanej % hodnoty FVC na úrovni 1,21 (95 % CI -3,40; 5,81) v prospech nintedanibu. V 52. týždni bol upravený priemerný rozdiel v zmene predpokladanej % hodnoty FVC oproti východiskovému stavu medzi liečebnými skupinami na úrovni 1,77 (95 % CI -4,70; 8,25).

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

Sekundárne koncové ukazovatele bezpečnosti zahŕňali:

- Percentuálny podiel pacientov s patologickými nálezmi epifýzových rastových platničiek vzniknutými počas liečby, ktorý bol v 24. týždni podobný medzi liečebnými skupinami (7,7 % v oboch liečebných skupinách). Do 52. týždňa bol percentuálny podiel pacientov s patologickými nálezmi pre nintedanib/nintedanib: 11,5 % a pre placebo/nintedanib: 15,4 %.
- Percentuálny podiel pacientov s patologickými nálezmi vzniknutými počas liečby pri zubnom vyšetrení alebo zobrazovacích vyšetreniach, ktorý bol do 24. týždňa na úrovni 46,2 % v skupine s nintedanibom a 38,5 % v skupine s placebom. Do 52. týždňa bol percentuálny podiel pacientov s patologickými nálezmi pre nintedanib/nintedanib: 50,0 % a pre placebo/nintedanib: 46,2 %.

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s liekom Ofev vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie s IPF (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

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

Po konzumácii jedla sa expoziícia nintedanibu zvýšila približne o 20 % v porovnaní s podaním nalačno (CI: 95,3-152,5 %) a absorpcia bola oneskorená (medián t_{max} nalačno: 2,00 h; s jedlom: 3,98 h).

V *in vitro* štúdií nemalo zmiešanie kapsúl nintedanibu s malým množstvom jablkového pyré alebo čokoládového pudingu až do 15 minút žiadny vplyv na farmaceutickú kvalitu. Pri dlhšej expoziícii mäkkému jedlu sa pozorovalo napučanie a deformácia kapsuly z dôvodu absorpcie vody želatínovým

obalom kapsuly. Preto sa pri užívaní kapsúl s mäkkým jedlom neočakáva zmena klinického účinku, ak sa užijú ihneď.

Distribúcia

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

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

Biotransformácia

Prevalentná metabolická reakcia pri nintedanibe je hydrolytické štiepenie esterázami, pri ktorej sa vytvorí BIBF 1202 obsahujúci podiel voľnej kyseliny. BIBF 1202 sa potom glukuroniduje enýmami uridín-5'-difosfo-glukuronozyltransferázy (UGT), konkrétne UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 a UGT 1A10, na BIBF 1202 glukuronid.

Iba malý rozsah biotransformácie nintedanibu sa skladal z CYP dráh s CYP 3A4 ako predominantne zapojeným enzýmom. V ľudskej štúdií ADME sa hlavný CYP-dependentný metabolit v plazme nedal zistiť. *In vitro* zodpovedal CYP-dependentný metabolizmus za približne 5 % štiepení v porovnaní približne s 25 % štiepeniami esterov. Nintedanib, BIBF 1202 a BIBF 1202 glukuronid v predklinických štúdiách neinhoboali ani neindukovali CYP enzýmy. Liekové interakcie medzi nintedanibom a CYP substrátmi, CYP inhibítormi alebo CYP induktormi sa preto neočakávajú.

Eliminácia

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

Linearita/nelinearita

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

Transport

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

Populačná farmakokinetická analýza v osobitných populáciách

Farmakokinetické vlastnosti nintedanibu boli podobné u zdravých dobrovoľníkov, pacientov s IPF, pacientov s inými chronickými fibrotizujúcimiILD s progresívnym fenotypom, pacientov s SSc-ILD a pacientov s nádorovým ochorením. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy (PopPK) u pacientov s IPF a pacientov s nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC) (N = 1,191) a popisných skúmaní nebola expozícia nintedanibu ovplyvnená pohlavím (s korekciou telesnej hmotnosti), miernym a stredne závažným poškodením funkcie obličiek (odhadnutým podľa klirensu kreatinínu), konzumáciou alkoholu ani genotypom P-gp. Analýza PopPK indikovala mierny účinok na expozíciu nintedanibu v závislosti na veku, telesnej hmotnosti a rase (pozri nižšie). Na základe vysokej medziindividuálnej variability expozície sa pozorované mierne účinky nepovažujú za klinicky významné (pozri časť 4.4).

Vek

Expozícia nintedanibu sa zvyšovala lineárne s vekom. $AUC_{\tau,ss}$ sa znížil o 16 % u pacienta vo veku 45 rokov a zvýšil o 13 % u pacienta vo veku 76 rokov vzhľadom k pacientovi s mediánom veku 62 rokov. Vekové rozpätie pokryté analýzou bolo 29 až 85 rokov; približne 5 % populácie bolo starších ako 75 rokov. Na základe modelu PopPK sa u pacientov vo veku ≥ 75 rokov pozorovalo v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov zvýšenie expozície nintedanibu o približne 20 – 25 %.

Pediatrická populácia

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

Telesná hmotnosť

Pozorovala sa inverzná korelácia medzi telesnou hmotnosťou a expozíciou nintedanibu. $AUC_{\tau,ss}$ sa zvýšil o 25 % u pacienta s hmotnosťou 50 kg (5. percentil) a znížil o 19 % u pacienta s hmotnosťou 100 kg (95. percentil) vzhľadom k pacientovi s mediánom hmotnosti 71,5 kg.

Rasa

Populačná stredná expozícia nintedanibu bola o 33 - 50 % vyššia u čínskych, taiwanských a indických pacientov a o 16 % vyššia u japonských pacientov, pričom bola o 16 - 22 % nižšia u kórejských pacientov v porovnaní s belochmi (telesná hmotnosť korigovaná). Údaje o pacientoch čiernej rasy boli veľmi obmedzené, ale v rovnakom rozsahu ako u belochov.

Porucha funkcie pečene

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

Súbežná liečba s pirfenidónom

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

(86 % - 106 %) pre hodnoty parametra $AUC_{\tau,ss}$ pirfenidónu (n = 12 pre porovnanie medzi jednotlivcami).

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

Súbežná liečba s bosentanom

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

Súbežná liečba perorálnymi hormonálnymi kontraceptívami

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

Vzťah medzi expozíciou a odpoveďou

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Všeobecná toxikológia

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

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

O zvýšení hodnôt pečeňových enzýmov u potkanov, psov a opíc cynomolgus nebol žiadny dôkaz. Mierne zvýšenia pečeňových enzýmov, ktoré neboli spôsobené závažnými nežiaducimi účinkami ako diarea, boli pozorované iba pri makakoch rézus.

Reprodukčná toxicita

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

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

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

Štúdia samčej fertility a skorého embryonálneho vývoja až po implantáciu na potkanoch neodhalila účinky na reprodukčný trakt samčekov a samčiu fertilitu.

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

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

Štúdie genotoxicity neindikovali pre nintedanib žiadny mutagénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Obsah kapsuly

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

Obal kapsuly

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

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Ofev 100 mg mäkké kapsuly

Ofev 100 mg mäkké kapsuly sú dostupné v nasledujúcich veľkostiach balenia:
- 30 x 1 mäkkých kapsúl v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky
- 60 x 1 mäkkých kapsúl v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky

Ofev 150 mg mäkké kapsuly

Ofev 150 mg mäkké kapsuly sú dostupné v nasledujúcich veľkostiach balenia:
- 30 x 1 mäkkých kapsúl v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky

- 60 x 1 mäkkých kapsúl v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivých dávky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

V prípade kontaktu s obsahom kapsuly si treba ihneď umyť ruky veľkým množstvom vody (pozri časť 4.2).

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

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Ofev 100 mg mäkké kapsuly

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg mäkké kapsuly

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. januára 2015

Dátum posledného predĺženia registrácie: 23. septembra 2019

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

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

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

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

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

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

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

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BLISTER 100 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 100 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 100 mg nintedanibu (ako esilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 x 1 mäkká kapsula
60 x 1 mäkká kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ofev 100 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA PRE BLISTER 150 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 150 mg mäkké kapsuly
nintedanib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá kapsula obsahuje 150 mg nintedanibu (ako esilátu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

30 x 1 mäkká kapsula
60 x 1 mäkká kapsula

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Ofev 150 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 100 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 100 mg kapsuly
nintedanib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Skôr ako pred použitím neotvárajte.

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH

BLISTER 150 mg

1. NÁZOV LIEKU

Ofev 150 mg kapsuly
nintedanib

2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. INÉ

Skôr ako pred použitím neotvárajte.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Ofev 100 mg mäkké kapsuly nintedanib

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Ofev a na čo sa používa

Ofev obsahuje liečivo nintedanib, liek patriaci do triedy takzvaných inhibítorov tyrozínkináz, a používa sa na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF), iných chronických fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych ochorení (ILD) s progresívnym fenotypom a systémovej sklerózy s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD) u dospelých.

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

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

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

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

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ofev

Neužívajte Ofev

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

Upozornenia a opatrenia

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

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

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

Pri užívaní tohto lieku sa okamžite obráťte na svojho lekára,

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

Deti a dospelí

Ofev by nemali užívať deti a dospelí mladší ako 18 rokov.

Iné lieky a Ofev

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

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

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

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

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

Tehotenstvo

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

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

Antikoncepcia

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

Dojčenie

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Ofev obsahuje sójový lecitín.

Ak ste alergický na sóju alebo arašidy, tento liek neužívajte (pozri časť 2).

3. Ako užívať Ofev

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

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

Dospelí

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

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

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

Ak užíjete viac lieku Ofev, ako máte

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnik.

Ak zabudnete užiť Ofev

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

Ak prestanete užívať Ofev

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

Hnačka (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

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

Počas liečby týmto liekom boli pozorované nasledujúce ostatné vedľajšie účinky.

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

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

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

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

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- vracanie,
- strata chuti do jedla,
- strata telesnej hmotnosti,
- krvácanie,
- vyrážka,

- bolesť hlavy.

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

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

Neznáme (z dostupných údajov)

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).

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

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

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

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

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

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

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

Neznáme (z dostupných údajov)

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).

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

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

- nevoľnosť,
- vracanie,
- bolesť v dolnej časti trupu (brucha),

- výsledky pečeňových testov mimo normy.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

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

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

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

Neznáme (z dostupných údajov)

- srdcový záchvat,
- pankreatitída (zápal pankreasu),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria).

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Ofev

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Ofev uchováajte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ofev obsahuje

- Liečivo je nintedanib. Každá kapsula obsahuje 100 mg nintedanibu (ako esilátu).
- Ďalšie zložky sú:
 - Náplň kapsuly: triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, tvrdý tuk, sójový lecitín (E322) (pozri časť 2)
 - Obal kapsuly: želatína, glycerol (85 %), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Ofev a obsah balenia

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

K dispozícii sú dve veľkosti balenia Ofev 100 mg kapsuly:

- 30 x 1 mäkkých kapsúl v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky
- 60 x 1 mäkkých kapsúl v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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

Písomná informácia pre používateľa

Ofev 150 mg mäkké kapsuly nintedanib

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

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

1. Čo je Ofev a na čo sa používa

Ofev obsahuje liečivo nintedanib, liek patriaci do triedy takzvaných inhibítorov tyrozínkináz, a používa sa na liečbu idiopatickej pľúcnej fibrózy (IPF), iných chronických fibrotizujúcich intersticiálnych pľúcnych ochorení (ILD) s progresívnym fenotypom a systémovej sklerózy s pridruženou intersticiálnou pľúcnou chorobou (SSc-ILD) u dospelých.

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

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

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

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

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

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Ofev

Neužívajte Ofev

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

Upozornenia a opatrenia

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

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

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

Pri užívaní tohto lieku sa okamžite obráťte na svojho lekára,

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

Deti a dospelí

Ofev by nemali užívať deti a dospelí mladší ako 18 rokov.

Iné lieky a Ofev

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

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

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

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

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

Tehotenstvo a dojčenie

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

Tehotenstvo

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

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

Antikoncepcia

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

Dojčenie

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Ofev obsahuje sójový lecitín.

Ak ste alergický na sóju alebo arašidy, tento liek neužívajte (pozri časť 2).

3. Ako užívať Ofev

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

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

Dospelí

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

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

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

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

Ak užijete viac lieku Ofev, ako máte

Okamžite sa obráťte na svojho lekára alebo lekárnika.

Ak zabudnete užiť Ofev

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

Ak prestanete užívať Ofev

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

Hnačka (veľmi časté, môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

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

Počas liečby týmto liekom boli pozorované nasledujúce ostatné vedľajšie účinky.

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

Idiopatická pľúcna fibróza (IPF)

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

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

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- vracanie,

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

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

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

Neznáme (z dostupných údajov)

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).

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

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

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

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

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

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

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

Neznáme (z dostupných údajov)

- zlyhanie obličiek,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhlina v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie).

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

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

- nevoľnosť,
- vracanie,
- bolesť v dolnej časti trupu (brucha),
- výsledky pečeňových testov mimo normy.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

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

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

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

Neznáme (z dostupných údajov)

- srdcový záchvat,
- pankreatitída (zápal pankreasu),
- žltacka, čiže žlté sfarbenie kože a očných bielok, v dôsledku vysokých hladín bilirubínu,
- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhliny v stene krvnej cievy (aneuryzmy a arteriálne disekcie),
- vypadávanie vlasov (alopécia),
- zvýšené množstvo bielkovín v moči (proteinúria).

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Ofev

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

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

Ofev uchovávajú pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Uchovávajú v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

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

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ofev obsahuje

- Liečivo je nintedanib. Každá kapsula obsahuje 150 mg nintedanibu (ako esilátu).
- Ďalšie zložky sú:
 - Náplň kapsuly: triglyceridy so stredne dlhým reťazcom, tvrdý tuk, sójový lecitín (E322) (pozri časť 2)
 - Obal kapsuly: želatína, glycerol (85 %), oxid titaničitý (E171), červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172)

Ako vyzerá Ofev a obsah balenia

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

K dispozícii sú dve veľkosti balenia Ofev 150 mg kapsuly:

- 30 x 1 mäkkých kapsúl v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky
- 60 x 1 mäkkých kapsúl v hliníkovo/hliníkových perforovaných blistroch umožňujúcich oddelenie jednotlivej dávky

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor 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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

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