PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Ofev 25 mg meke kapsule
Ofev 100 mg meke kapsule
Ofev 150 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Ofev 25 mg meke kapsule
Jedna meka kapsula sadrži 25 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna meka kapsula od 25 mg sadrži 0,3 mg sojinog lecitina.

Ofev 100 mg meke kapsule
Jedna meka kapsula sadrži 100 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna meka kapsula od 100 mg sadrži 1,2 mg sojinog lecitina.

Ofev 150 mg meke kapsule
Jedna meka kapsula sadrži 150 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).
Pomoćna tvar s poznatim učinkom
Jedna meka kapsula od 150 mg sadrži 1,8 mg sojinog lecitina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula (kapsula).

Ofev 25 mg meke kapsule
Ofev 25 mg meke kapsule neprozirne su, ovalne, meke želatinske kapsule (približno 8 × 5 mm) narančaste boje, koje na jednoj strani imaju oznaku „25”.

Ofev 100 mg meke kapsule
Ofev 100 mg meke kapsule neprozirne su, duguljaste, meke želatinske kapsule (približno 16 × 6 mm) boje breskve, koje na jednoj strani imaju logo tvrtke Boehringer Ingelheim i oznaku „100“.

Ofev 150 mg meke kapsule
Ofev 150 mg meke kapsule neprozirne su, duguljaste, meke želatinske kapsule (približno 18 × 7 mm) smeđe boje, koje na jednoj strani imaju logo tvrtke Boehringer Ingelheim i oznaku „150“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Ofev je indiciran u odraslih za liječenje idiopatske plućne fibroze (IPF).

Ofev je također indiciran u odraslih za liječenje drugih kroničnih fibrozirajućih intersticijskih bolesti pluća (IBP) s progresivnim fenotipom (vidjeti dio 5.1).

Ofev je indiciran u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina za liječenje klinički značajnih progresivnih fibrozirajućih intersticijskih bolesti pluća (IBP) (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Ofev je indiciran u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina za liječenje intersticijske

bolesti pluća u sistemskoj sklerozi (IBP-SSc).

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli: liječenje moraju započeti liječnici s iskustvom u zbrinjavanju bolesti za koje je Ofev odobren.
Pedijatrijski bolesnici: liječenje se smije započeti samo uz sudjelovanje multidisciplinarnog tima (liječnici, radiolozi, patolozi) s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju fibrozirajućih intersticijskih bolesti pluća (IBP).

Doziranje

Odrasli

- *Idiopatska plućna fibroza (IPF)*
- *Druge kronične fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP) progresivnog fenotipa*
- *Intersticijska bolest pluća u sistemskoj sklerozi (IBP-SSc)*

Preporučena doza nintedaniba je 150 mg primijenjena dvaput dnevno u razmaku od približno 12 sati. Primjena doze od 100 mg dvaput dnevno preporučuje se samo u bolesnika koji ne podnose dozu od 150 mg dvaput dnevno.

U slučaju propuštene doze, primjenu treba nastaviti u sljedeće predviđeno vrijeme i u preporučenoj dozi. U slučaju propuštene doze, bolesnik ne smije uzeti dodatnu dozu. Preporučena maksimalna dnevna doza od 300 mg ne smije se prekoračiti.

Prilagodbe doze
Osim simptomatskog liječenja, ako je primjenjivo, zbrinjavanje nuspojava Ofeva (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8) može uključivati smanjenje doze i privremeni prekid liječenja sve dok se specifična nuspojava ne smanji do razine koja dozvoljava nastavak terapije. Liječenje Ofevom tada se može nastaviti u punoj dozi (150 mg dvaput dnevno u odraslih bolesnika) ili u smanjenoj dozi (100 mg dvaput dnevno u odraslih bolesnika). Ako odrasli bolesnik ne podnosi dozu od 100 mg dvaput dnevno, liječenje Ofevom mora se prekinuti.

Ako proljev, mučnina i/ili povraćanje traju unatoč odgovarajućim potpornim mjerama (uključujući antiemetičku terapiju), potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti liječenje. Liječenje se može nastaviti smanjenom dozom (100 mg dvaput dnevno u odraslih bolesnika) ili punom dozom (150 mg dvaput dnevno u odraslih bolesnika). U slučaju teškog proljeva, mučnine i/ili povraćanja koji uporno traju unatoč simptomatskom liječenju, terapija Ofevom mora se prekinuti (vidjeti dio 4.4).

U slučaju privremenog prekida liječenja zbog povišenih vrijednosti aspartat aminotransferaze (AST) ili alanin aminotransferaze (ALT) > 3 × iznad gornje granice normale (GGN), nakon što se vrijednosti transaminaza vrate na početne vrijednosti, liječenje Ofevom može se ponovno započeti u smanjenoj dozi (100 mg dvaput dnevno u odraslih bolesnika), koja se postupno može povećavati do pune doze (150 mg dvaput dnevno u odraslih bolesnika) (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Posebne preporuke za smanjenje doze radi zbrinjavanja nuspojava u pedijatrijskoj populaciji nalaze se u tablici 1.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina

- *Liječenje klinički značajne, progresivne fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP)*
- *Liječenje intersticijske bolesti pluća u sistemskoj sklerozi (IBP-SSc)*

Rast se mora redovito pratiti, a u bolesnika s otvorenim epifizama preporučuju se godišnje slikovne pretrage kostiju radi procjene promjena u epifiznim pločama rasta. U bolesnika u kojih se pojave znakovi poremećaja rasta ili promjena u epifiznim počama rasta potrebno je razmotriti privremeni prekid liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).
Stomatološki pregled mora se redovito obavljati najmanje svakih 6 mjeseci, sve do završetka razvoja denticije (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Preporučena doza lijeka Ofev za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 do 17 godina temelji se na tjelesnoj težini bolesnika i primjenjuje se dvaput dnevno u razmaku od približno 12 sati (vidjeti tablicu 1). U tijeku liječenja dozu treba prilagođavati prema tjelesnoj težini.

Tablica 1: Doza lijeka Ofev i preporučena smanjena doza u miligramima (mg) po kilogramu (kg) tjelesne težine u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina

Raspon tjelesne težine	**Doza lijeka Ofev**	**Smanjena doza lijeka Ofev***
13,5** – 22,9 kg	50 mg (dvije kapsule od 25 mg) dvaput dnevno	25 mg (jedna kapsula od 25 mg) dvaput dnevno
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tri kapsule od 25 mg) dvaput dnevno	50 mg (dvije kapsule od 25 mg) dvaput dnevno
33,5 – 57,4 kg	100 mg (jedna kapsula od 100 mg ili četiri kapsule od 25 mg) dvaput dnevno	75 mg (tri kapsule od 25 mg) dvaput dnevno
57,5 kg i više	150 mg (jedna kapsula od 150 mg ili šest kapsula od 25 mg) dvaput dnevno	100 mg (jedna kapsula od 100 mg ili četiri kapsule od 25 mg) dvaput dnevno
*__Smanjena doza__ preporučuje se u djece i adolescenata s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) i pri zbrinjavanja nuspojava u pedijatrijskoj populaciji. Dodatne informacije o zbrinjavanju nuspojava vidjeti iznad.		
**__Tjelesna težina manja od 13,5 kg:__ Liječenje treba prekinuti u slučaju da se bolesniku tjelesna težina smanji ispod 13,5 kg.		

Posebne populacije

Stariji bolesnici (≥ 65 godina)

Nisu primijećene općenite razlike u sigurnosti i djelotvornosti u starijih bolesnika. Nije potrebna *a priori* prilagodba doze u starijih bolesnika. Veća je vjerojatnost da će u bolesnika u dobi od ≥ 75 godina biti potrebno smanjenje doze radi zbrinjavanja nuspojava (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba početne doze u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega nije potrebna. Sigurnost, djelotvornost i farmakokinetika nintedaniba nisu ispitani u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min).

Oštećenje funkcije jetre

U odraslih bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) preporučena doza Ofeva je 100 mg dvaput dnevno, u razmaku od približno 12 sati. U pedijatrijskih bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) preporučuje se smanjena početna doza (vidjeti tablicu 1). U odraslih i pedijatrijskih bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) potrebno je razmotriti privremeni ili trajni prekid liječenja radi zbrinjavanja nuspojava.

Sigurnost i djelotvornost nintedaniba nisu ispitani u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s oštećenjem funkcije jetre klasificiranim kao Child Pugh B i C. Liječenje Ofevom ne preporučuje se u odraslih i pedijatrijskih bolesnika s umjerenim (Child Pugh B) i teškim (Child Pugh C) oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost nintedaniba nisu ispitane u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 6 godina. Stoga se liječenje nintedanibom ne preporučuje u djece mlađe od 6 godina. Nintedanib nije ispitan u

bolesnika tjelesne težine manje od 13,5 kg, pa se stoga ne preporučuje u toj populaciji (vidjeti dio 5.1).

Način primjene
Ofev se primjenjuje peroralno. Kapsule se moraju uzeti s hranom, progutati cijele s vodom i ne smiju se žvakati. Kapsule se ne smiju otvarati ili drobiti (vidjeti dio 6.6). Kapsule lijeka Ofev mogu se uzeti s malom količinom (jedna čajna žličica) meke hrane, hladne ili sobne temperature, poput pirea od jabuke ili čokoladnog pudinga, i moraju se odmah progutati bez žvakanja, tako da kapsula ostane cijela.

4.3 Kontraindikacije

- Trudnoća (vidjeti dio 4.6)
- Preosjetljivost na nintedanib, kikiriki ili soju, ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Poremećaji probavnog sustava
Proljev
U kliničkim ispitivanjima, proljev je bio najčešća prijavljena nuspojava probavnog sustava (vidjeti dio 4.8). Nuspojava je u većine bolesnika bila blagog do umjerenog intenziteta i pojavila se unutar prva 3 mjeseca liječenja.

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su ozbiljni slučajevi proljeva koji je doveo do dehidracije i poremećaja elektrolita. Bolesnike se mora liječiti pri pojavi prvih znakova odgovarajućom nadoknadom tekućine i lijekovima protiv proljeva, npr. loperamidom, a može biti potrebno smanjenje doze ili privremeni prekid terapije. Liječenje Ofevom može se nastaviti u smanjenoj dozi ili u punoj dozi (vidjeti dio 4.2). U slučaju teškog proljeva koji uporno traje unatoč simptomatskom liječenju, liječenje Ofevom mora se prekinuti.

Mučnina i povraćanje
Mučnina i povraćanje bile su često prijavljene gastrointestinalne nuspojave (vidjeti dio 4.8). U većine bolesnika mučnina i povraćanje bili su blagog do umjerenog intenziteta. U kliničkim ispitivanjima mučnina je dovela do prekida liječenja Ofevom u do 2,1 % bolesnika, a povraćanje je dovelo do prekida liječenja Ofevom u do 1,4 % bolesnika.

Ako simptomi traju unatoč odgovarajućim suportivnim mjerama (uključujući antiemetičku terapiju), potrebno je smanjiti dozu ili prekinuti liječenje. Liječenje se može nastaviti smanjenom dozom ili punom dozom (vidjeti dio 4.2 Prilagodbe doze). U slučaju teških simptoma koji uporno traju, terapija Ofevom mora se prekinuti.

Jetrena funkcija
Sigurnost i djelotvornost Ofeva nisu ispitane u bolesnika s umjerenim (Child Pugh B) ili teškim (Child Pugh C) oštećenjem funkcije jetre. Stoga, liječenje Ofevom nije preporučeno u takvih bolesnika (vidjeti dio 4.2). Na temelju povećane izloženosti može postojati povećan rizik od nuspojava u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A). Odrasle bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A) potrebno je liječiti smanjenom dozom Ofeva (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Tijekom liječenja nintedanibom opaženi su slučajevi oštećenja jetre uzrokovanog lijekovima, uključujući teško oštećenje jetre sa smrtnim ishodom. Većina jetrenih događaja nastupi unutar prva tri mjeseca liječenja. Stoga se razine jetrenih transaminaza i bilirubina moraju ispitati prije početka liječenja i tijekom prvog mjeseca liječenja Ofevom. Bolesnike je zatim potrebno pratiti u redovitim intervalima tijekom naredna dva mjeseca liječenja te potom periodično, npr. pri svakom dolasku bolesnika na pregled ili prema kliničkoj indikaciji.

Povišenja vrijednosti jetrenih enzima (ALT, AST, alkalne fosfataze u krvi (AP), gama-glutamiltransferaze (GGT), vidjeti dio 4.8) i bilirubina su u većini slučajeva nakon sniženja doze ili prekida primjene bila reverzibilna. Ako su izmjerena povišenja transaminaza (AST ili ALT)

> 3 × GGN, preporučuje se smanjiti dozu ili privremeno prekinuti terapiju Ofevom, a bolesnika se mora pomno pratiti. Kada se razine transaminaza vrate na početne vrijednosti, liječenje Ofevom može se nastaviti punom dozom ili ponovno započeti smanjenom dozom, koja se može postupno povećavati do pune doze (vidjeti dio 4.2 Prilagodbe doze). Ako su bilo koja povišenja jetrenih testova povezana s kliničkim znakovima ili simptomima oštećenja jetre, npr. žuticom, liječenje Ofevom mora se trajno prekinuti. Moraju se istražiti drugi uzorci povišenja jetrenih enzima.

Odrasli bolesnici niske tjelesne težine (< 65 kg), bolesnici azijatskog porijekla i žene imaju viši rizik od povišenja vrijednosti jetrenih enzima. Izloženost nintedanibu linearno se povećava s dobi bolesnika, što bi također moglo povećati rizik od razvoja povišenih vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dio 5.2). Preporučuje se pažljivo pratiti bolesnike s ovim čimbenicima rizika.

Bubrežna funkcija
Uz primjenu nintedaniba zabilježeni su slučajevi oštećenja/zatajenja funkcije bubrega, koji su u nekim slučajevima imali smrtni ishod (vidjeti dio 4.8).
Bolesnike je potrebno pratiti tijekom terapije nintedanibom, s time da osobitu pozornost treba posvetiti bolesnicima koji imaju čimbenike rizika za oštećenje/zatajenje funkcije bubrega. U slučaju oštećenja/zatajenja funkcije bubrega, potrebno je razmotriti prilagodbu terapije (vidjeti dio 4.2 Prilagodbe doze).

Krvarenje
Inhibicija receptora vaskularnog endotelnog faktora rasta (engl. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) može biti povezana s povećanim rizikom od krvarenja.
Bolesnici s poznatim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s naslijeđenom predispozicijom za krvarenje ili bolesnike koji primaju punu dozu antikoagulantne terapije, nisu bili uključeni u klinička ispitivanja. U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijavljenih slučajeva krvarenja koje nije bilo ozbiljno i slučajeva ozbiljnog krvarenja od kojih su neki imali smrtni ishod, (uključujući i bolesnike koji su uzimali i koji nisu uzimali terapiju antikoagulansima ili drugim lijekovima koji mogu uzrokovati krvarenje). Ove se bolesnike stoga smije liječiti Ofevom samo ako je očekivana korist liječenja veća od potencijalnog rizika.

Arterijski tromboembolijski događaji
Bolesnici s anamnezom nedavnog infarkta miokarda ili moždanog udara bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. U kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika arterijski tromboembolijski događaji nisu bili često prijavljeni (Ofev 2,5 % naspram placeba 0,7 % za INPULSIS; Ofev 0,9 % naspram placeba 0,9 % za INBUILD; Ofev 0,7 % naspram placeba 0,7 % za SENSCIS). U ispitivanjima INPULSIS veći postotak bolesnika doživio je infarkt miokarda u skupini liječenoj Ofevom (1,6 %) nego u skupini koja je primala placebo (0,5 %), dok je štetnih događaja, koji odražavaju ishemijsku bolest srca, bilo podjednako u skupinama liječenim Ofevom i placebom. U ispitivanju INBUILD infarkt miokarda bio je opažen u niskoj učestalosti: Ofev 0,9 % naspram placeba 0,9 %. U ispitivanju SENSCIS infarkt miokarda bio je opažen u niskoj učestalosti u skupini koja je primala placebo (0,7 %) i nije bio opažen u skupini liječenoj lijekom Ofev.
Nužan je oprez u liječenju bolesnika s višim kardiovaskularnim rizikom uključujući utvrđenu koronarnu arterijsku bolest. Privremeni prekid liječenja mora se razmotriti u bolesnika koji razviju znakove ili simptome akutne ishemije miokarda.

Aneurizme i disekcije arterije
Primjena inhibitora signalnog puta VEGF-a u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene lijeka Ofev potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Venska tromboembolija
U kliničkim ispitivanjima nije opažen povećani rizik od venske tromboembolije u bolesnika liječenih nintedanibom. Zbog mehanizma djelovanja nintedaniba, bolesnici mogu imati povećani rizik tromboembolijskih događaja.

Gastrointestinalne perforacije i ishemijski kolitis
U kliničkim ispitivanjima u odraslih bolesnika, učestalost bolesnika s perforacijom bila je do 0,3 % u obje liječene skupine. Zbog mehanizma djelovanja nintedaniba, bolesnici mogu imati povećani rizik od gastrointestinalnih perforacija. Slučajevi gastrointestinalnih perforacija i slučajevi ishemijskog kolitisa, od kojih su neki imali smrtni ishod, prijavljeni su u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Osobiti oprez potreban je pri liječenju bolesnika koji su prije bili podvrgnuti abdominalnom kirurškom zahvatu, koji u anamnezi imaju peptički ulkus, divertikularnu bolest ili istodobno primaju kortikosteroide ili nesteroidne protuupalne lijekove (NSAIL-ove). Liječenje Ofevom smije se započeti najmanje 4 tjedna nakon abdominalnog kirurškog zahvata. Liječenje Ofevom mora se trajno prekinuti u bolesnika koji razviju gastrointestinalnu perforaciju ili ishemijski kolitis. Iznimno se Ofev može ponovno primijeniti nakon potpunog povlačenja ishemijskog kolitisa i pažljive ocjene bolesnikovog stanja i drugih čimbenika rizika.

Proteinurija nefrotskog ranga i trombotska mikroangiopatija
Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je vrlo malo slučajeva proteinurije nefrotskog ranga s oštećenjem ili bez oštećenja funkcije bubrega. Histološki nalazi u pojedinačnim slučajevima bili su konzistentni s glomerularnom mikroangiopatijom s bubrežnim trombima ili bez bubrežnih tromba. Nakon prekida primjene Ofeva, opaženo je povlačenje simptoma uz zaostalu proteinuriju u nekim slučajevima. U bolesnika koji razviju znakove ili simptome nefrotskog sindroma potrebno je razmotriti prekid terapije.

Inhibitori signalnog puta VEGF-a povezani su s trombotskom mikroangiopatijom (TMA), među kojima je bilo svega nekoliko zabilježenih slučajeva za nintedanib. Ako bolesnik koji prima nintedanib ima laboratorijske ili kliničke nalaze povezane s trombotskom mikroangiopatijom, potrebno je prekinuti liječenje nintedanibom i provesti temeljitu procjenu za trombotsku mikroangiopatiju.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)
Nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeno je nekoliko slučajeva sindroma posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES).
PRES je neurološki poremećaj (potvrđuje se snimanjem magnetskom rezonancijom) koji se može manifestirati glavoboljom, hipertenzijom, smetnjama vida, napadajima, letargijom, konfuzijom i drugim smetnjama vida i neurološkim smetnjama te može biti smrtonosan. PRES je zabilježen uz druge inhibitore VEGF-a.
Ako se sumnja na PRES, liječenje nintedanibom mora se prekinuti. Ponovno započinjanje terapije nintedanibom u bolesnika u kojih je prethodno došlo do pojave PRES-a nije istraženo i ovisi o preporuci liječnika.

Hipertenzija
Primjena Ofeva može povisiti krvni tlak. Sistemski krvni tlak se mora mjeriti periodički i prema kliničkoj indikaciji.

Plućna hipertenzija
Podaci o primjeni Ofeva u bolesnika s plućnom hipertenzijom su ograničeni.
Bolesnici sa značajnom plućnom hipertenzijom (srčani indeks ≤ 2 l/min/m² ili parenteralni epoprostenol/treprostinil ili značajno zatajenje desnog srca) bili su isključeni iz ispitivanja INBUILD i SENSCIS.
Ofev se ne smije primjenjivati u bolesnika sa značajnom plućnom hipertenzijom. Preporučuje se pažljivo pratiti bolesnike s blagom do umjerenom plućnom hipertenzijom.

Komplikacije pri cijeljenju rana
U kliničkim ispitivanjima nije opažena povećana učestalost usporenog cijeljenja rana. Na temelju mehanizma djelovanja, nintedanib može usporiti cijeljenje rana. Nisu provedena ciljana ispitivanja za istraživanje učinka nintedaniba na cijeljenje rana. Liječenje Ofevom stoga se smije započeti, ili u slučaju perioperativnog prekida, nastaviti samo na temelju kliničke procjene odgovarajućeg cijeljenja rane.

Istodobna primjena s pirfenidonom
U ciljanom farmakokinetičkom ispitivanju istraženo je istodobno liječenje nintedanibom s pirfenidonom u bolesnika s IPF-om. Na temelju rezultata, nema dokaza da postoje značajne farmakokinetičke interakcije nintedaniba i pirfenidona kada se primjenjuju u kombinaciji (vidjeti dio 5.2). Zbog sličnosti sigurnosnih profila ta dva lijeka, mogu se očekivati aditivni učinci na nastanak nuspojava, uključujući gastrointestinalne i jetrene štetne događaje. Omjer koristi i rizika istodobne primjene s pirfenidonom nije ustanovljen.

Učinak na QT-interval
U programu kliničkog ispitivanja nije bilo dokaza produljenja QT-intervala uz nintedanib (dio 5.1). Budući da je poznato da neki drugi inhibitori tirozin-kinaze utječu na QT-interval, nužan je oprez pri primjeni nintedaniba u bolesnika koji mogu razviti produljenje QTc-intervala.

Alergijska reakcija
Poznato je da prehrambeni proizvodi soje uzrokuju alergijske reakcije uključujući tešku anafilaksiju u osoba alergičnih na soju (vidjeti dio 4.3). Bolesnici s poznatom alergijom na protein kikirikija imaju povećani rizik od teških reakcija na sojine pripravke.

Pedijatrijska populacija
Podaci o primjeni nintedaniba u pedijatrijskih bolesnika ograničeni su na mali podskup fibrozirajućih intersticijskih bolesti pluća (vidjeti dio 5.1). Ovaj podskup ne pokriva sve etiologije povezane s progresivnim fibrozirajućim intersticijskim bolestima pluća u pedijatrijskih bolesnika.

U pedijatrijskih je bolesnika nesigurnost u pogledu veličine koristi od liječenja veća nego u odraslih.

Mjere opreza prethodno navedene za odrasle bolesnike moraju se primjenjivati i u pedijatrijskih bolesnika.

Posebne preporuke za smanjenje doze u pedijatrijskoj populaciji vidjeti u tablici 1.

Osobitosti pedijatrijske populacije navedene su u nastavku:

Rast i razvoj kostiju
U nekliničkim ispitivanjima opažene su reverzibilne promjene u epifiznim pločama rasta (vidjeti dio 5.3). U pedijatrijskom kliničkom ispitivanju nisu opažena značajna smanjenja stope rasta tijekom primanja nintedaniba. Međutim, dugoročni podaci o sigurnosti primjene u pedijatrijskih bolesnika nisu dostupni.
Rast se mora redovito pratiti, a u bolesnika s otvorenim epifizama preporučuju se godišnje slikovne pretrage kostiju radi procjene promjena u epifiznim pločama rasta. Privremeni prekid liječenja mora se razmotriti u bolesnika koji razviju znakove poremećaja rasta ili promjena u epifiznim pločama rasta.

Poremećaji razvoja zuba
U nekliničkim ispitivanjima opaženi su poremećaji razvoja zuba (vidjeti dio 5.3). U pedijatrijskom kliničkom ispitivanju nije potvrđen rizik od poremećaja razvoja zuba.
Kao mjera opreza, stomatološki pregled mora se redovito obavljati najmanje svakih 6 mjeseci, sve do završetka razvoja denticije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

P-glikoprotein (P-gp)
Nintedanib je supstrat za P-gp (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena s potentnim inhibitorom P-gp-a ketokonazolom povećala je izloženost nintedanibu 1,61 puta na temelju AUC-a i 1,83 puta na temelju C_{max} u ciljanom ispitivanju interakcija lijekova. U ispitivanju interakcija lijekova s potentnim induktorom P-gp-a rifampicinom, izloženost nintedanibu smanjila se na 50,3 % na temelju AUC-a i na 60,3 % na temelju C_{max} nakon istodobne primjene s rifampicinom u usporedbi s primjenom samo nintedaniba. Ako su primijenjeni istodobno s Ofevom, potentni inhibitori P-gp-a (npr. ketokonazol, eritromicin ili ciklosporin) mogu povećati izloženost nintedanibu. U takvim slučajevima, bolesnike se

mora pažljivo pratiti u smislu podnošljivosti nintedaniba. Zbrinjavanje nuspojava može zahtijevati privremeni prekid, smanjenje doze ili trajni prekid terapije Ofevom (vidjeti dio 4.2).

Potentni induktori P-gp-a (npr. rifampicin, karbamazepin, fenitoin i gospina trava) mogu smanjiti izloženost nintedanibu. Mora se razmotriti odabir drugog istodobnog lijeka, koji nema ili ima minimalan potencijal indukcije P-gp-a.

Enzimi citokroma (CYP)
Samo se mali dio biotransformacije nintedaniba odvija putem CYP enzima. Nintedanib i njegovi metaboliti, BIBF 1202 sa slobodnom kiselinskom skupinom i njegov glukuronid, BIBF 1202 glukuronid, nisu inhibirali ili inducirali CYP enzime u nekliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.2). Stoga se vjerojatnost interakcija lijekova s nintedanibom na temelju CYP metabolizma smatra malom.

Istodobna primjena s drugim lijekovima
Istodobna primjena nintedaniba s oralnim hormonskim kontraceptivima nije u značajnoj mjeri promijenila farmakokinetiku oralnih hormonskih kontraceptiva (vidjeti dio 5.2).

Istodobna primjena nintedaniba s bosentanom nije promijenila farmakokinetiku nintedaniba (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija
Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija
Nintedanib u ljudi može uzrokovati fetalno oštećenje (vidjeti dio 5.3). Ženama reproduktivne dobi mora se savjetovati da izbjegavaju trudnoću tijekom liječenja Ofevom te da na početku, tijekom liječenja i najmanje 3 mjeseca nakon posljednje doze Ofeva koriste visokoučinkovite metode kontracepcije. Nintedanib ne utječe značajno na izloženost etinilestradiolu i levonogestrelu u plazmi (vidjeti dio 5.2). Djelotvornost oralnih hormonskih kontraceptiva može biti smanjena zbog povraćanja i/ili proljeva ili drugih stanja u kojima je možda smanjena apsorpcija. Ženama koje uzimaju oralne hormonske kontraceptive i u kojih nastanu ova stanja potrebno je savjetovati primjenu druge visokoučinkovite kontracepcijske mjere.

Trudnoća
Nema podataka o primjeni Ofeva u trudnica, ali neklinička ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost ove djelatne tvari (vidjeti dio 5.3). Budući da nintedanib može uzrokovati fetalno oštećenje i u ljudi, ne smije se primjenjivati tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.3), a testiranje na trudnoću mora se provesti prije liječenja Ofevom i tijekom liječenja prema potrebi.

Bolesnice se mora uputiti da obavijeste svog liječnika ili ljekarnika ako zatrudne tijekom terapije Ofevom.

Ako bolesnica zatrudni tijekom primjene Ofeva, liječenje se mora prekinuti i mora je se obavijestiti o potencijalnoj opasnosti za fetus.

Dojenje
Nema podataka o izlučivanju nintedaniba i njegovih metabolita u majčino mlijeko.
Neklinička ispitivanja pokazala su da su se male količine nintedaniba i njegovih metabolita (≤ 0,5 % primijenjene doze) izlučile u mlijeko štakorica u laktaciji. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Dojenje treba prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Ofev.

Plodnost
Na temelju nekliničkih istraživanja, nema dokaza o oštećenju muške plodnosti (vidjeti dio 5.3). Ispitivanja supkronične i kronične toksičnosti nisu pružila dokaze o oštećenju plodnosti ženki štakora pri razini sistemske izloženosti usporedivoj s maksimalnom preporučenom dozom za ljude (engl.

maximum recommended human dose, MRHD) od 150 mg dvaput dnevno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ofev malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Potrebno je savjetovati bolesnike da budu oprezni pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima tijekom liječenja Ofevom.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti
U kliničkim ispitivanjima i tijekom razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet najčešće prijavljene nuspojave povezane s primjenom nintedaniba uključivale su proljev, mučninu i povraćanje, bol u abdomenu, smanjen apetit, smanjenje težine i povišene vrijednosti jetrenih enzima.

Za zbrinjavanje odabranih nuspojava vidjeti dio 4.4.

Tablični popis nuspojava
Tablica 2 daje sažetak nuspojava prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i kategoriji učestalosti prema sljedećoj konvenciji:
vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 2: Sažetak nuspojava prema kategoriji učestalosti

	Učestalost		
Klasifikacija organskih sustava preporučeni pojam	**Idiopatska plućna fibroza**	**Drugi kronični fibrozirajući IBP-i s progresivnim fenotipom**	**Intersticijska bolest pluća povezana sa sistemskom sklerozom**
Poremećaji krvi i limfnog sustava			
trombocitopenija	manje često	manje često	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane			
gubitak tjelesne težine	često	često	često
smanjeni apetit	često	vrlo često	često
dehidracija	manje često	manje često	nepoznato
Poremećaji živčanog sustava			
glavobolja	često	često	često
sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Srčani poremećaji			
infarkt miokarda	manje često	manje često	nepoznato
Krvožilni poremećaji			
krvarenje (vidjeti dio 4.4)	često	često	često
hipertenzija	manje često	često	često
aneurizme i disekcije arterije	nepoznato	nepoznato	nepoznato
Poremećaji probavnog sustava			
proljev	vrlo često	vrlo često	vrlo često
mučnina	vrlo često	vrlo često	vrlo često
bol u abdomenu	vrlo često	vrlo često	vrlo često
povraćanje	često	vrlo često	vrlo često
pankreatitis	manje često	manje često	nepoznato
kolitis	manje često	manje često	manje često
Poremećaji jetre i žuči			
lijekom izazvano oštećenje jetre	manje često	često	manje često
povišene vrijednosti jetrenih enzima	vrlo često	vrlo često	vrlo često
povišena alanin-aminotransferaza	često	vrlo često	često

(ALT)			
povišena aspartat-aminotransferaza (AST)	često	često	često
povišena gama-glutamil-transferaza (GGT)	često	često	često
hiperbilirubinemija	manje često	manje često	nepoznato
povišena alkalna fosfataza u krvi	manje često	često	često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva			
osip	često	često	manje često
pruritus	manje često	manje često	manje često
alopecija	manje često	manje često	nepoznato
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava			
zatajenje bubrega (vidjeti dio 4.4)	nepoznato	nepoznato	manje često
proteinurija	manje često	manje često	nepoznato

Opis odabranih nuspojava

Proljev
U kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 5.1) proljev je bila najčešća prijavljena nuspojava probavnog sustava. U većine bolesnika događaj je bio blagog do umjerenog intenziteta. Više od dvije trećine bolesnika koji su imali proljev prijavilo je prvu pojavu proljeva već tijekom prva tri mjeseca liječenja. Većina bolesnika bila je zbrinuta terapijom protiv proljeva, smanjenjem doze ili privremenim prekidom liječenja (vidjeti dio 4.4). Pregled prijavljenih događaja proljeva u kliničkim ispitivanjima naveden je u tablici 3:

Tablica 3: Proljev u kliničkim ispitivanjima tijekom 52 tjedna

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
proljev	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
teški proljev	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
proljev koji je doveo do smanjenja doze Ofeva	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
proljev koji je doveo do prekida primjene Ofeva	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Porast vrijednosti jetrenih enzima
U ispitivanjima INPULSIS povišene vrijednosti jetrenih enzima (vidjeti dio 4.4) prijavljene su u 13,6 % bolesnika liječenih Ofevom naspram 2,6 % bolesnika liječenih placebom. U ispitivanju INBUILD povišene vrijednosti jetrenih enzima prijavljene su u 22,6 % bolesnika liječenih Ofevom naspram 5,7 % bolesnika liječenih placebom. U ispitivanju SENSCIS povišene vrijednosti jetrenih enzima bile su prijavljene u 13,2 % bolesnika liječenih Ofevom naspram 3,1 % bolesnika liječenih placebom. Povišene vrijednosti jetrenih enzima bile su reverzibilne i nisu bile povezane s klinički izraženom bolešću jetre.
Za dodatne informacije o posebnim populacijama bolesnika, preporučenim mjerama i prilagodbama doziranja u slučaju proljeva i porasta vrijednosti jetrenih enzima, vidjeti također dio 4.4, odnosno 4.2.

Krvarenje
Učestalost bolesnika koji su imali krvarenje u kliničkim ispitivanjima bila je nešto viša u bolesnika liječenih Ofevom ili usporediva između liječenih skupina (Ofev 10,3 % naspram placeba 7,8 % za INPULSIS; Ofev 11,1 % naspram placeba 12,7 % za INBUILD; Ofev 11,1 % naspram placeba 8,3 % za SENSCIS). Najčešći prijavljeni događaj krvarenja bila je epistaksa koja nije bila ozbiljna. Ozbiljni

događaji krvarenja pojavili su se u niskoj učestalosti u te 2 terapijske skupine (Ofev 1,3 % naspram placeba 1,4 % za INPULSIS; Ofev 0,9 % naspram placeba 1,5 % za INBUILD; Ofev 1,4 % naspram placeba 0,7 % za SENSCIS).
Događaji krvarenja nakon stavljanja lijeka u promet uključuju ali nisu ograničeni na probavni, dišni i središnji živčani sustav, pri čemu je najčešće bio zahvaćen probavni sustav (vidjeti dio 4.4).

Proteinurija
Učestalost bolesnika koji su imali proteinuriju u kliničkim ispitivanjima bila je niska i usporediva između liječenih skupina (Ofev 0,8 % naspram placeba 0,5 % za INPULSIS; Ofev 1,5 % naspram placeba 1,8 % za INBUILD; Ofev 1,0 % naspram placeba 0,0 % za SENSCIS). U kliničkim ispitivanjima nije zabilježen nefrotski sindrom. Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeno je vrlo malo slučajeva proteinurije nefrotskog ranga s oštećenjem ili bez oštećenja funkcije bubrega. Histološki nalazi u pojedinačnim slučajevima bili su konzistentni s glomerularnom mikroangiopatijom s bubrežnim trombima ili bez bubrežnih tromba. Nakon prekida primjene Ofeva, opaženo je povlačenje simptoma uz zaostalu proteinuriju u nekim slučajevima. U bolesnika koji razviju znakove ili simptome nefrotskog sindroma potrebno je razmotriti prekid terapije (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija
Podaci o sigurnosti primjene nintedaniba u pedijatrijskih bolesnika su ograničeni.
Ukupno je 39 bolesnika u dobi od 6 do 17 godina liječeno u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju u trajanju od 24 tjedna, nakon kojeg je slijedilo otvoreno liječenje nintedanibom u varijabilnom trajanju (vidjeti dio 5.1). U skladu s profilom sigurnosti opaženom u odraslih bolesnika s IPF-om, drugim kroničnim fibrozirajućim IBP-ima s progresivnim fenotipom i IBP-SSc-om, najčešće prijavljene nuspojave uz primjenu nintedaniba tijekom placebom kontroliranog razdoblja bile su proljev (38,5 %), povraćanje (26,9 %), mučnina (19,2 %), bol u abdomenu (19,2 %) i glavobolja (11,5 %).

Poremećaji jetre i žuči prijavljeni uz primjenu nintedaniba tijekom placebom kontroliranog razdoblja bili su oštećenje jetre (3,8 %) i povišene vrijednosti na pretragama jetrene funkcije (3,8 %). Zbog ograničenosti podataka ne može se pouzdano odrediti je li rizik od lijekom izazvanog oštećenja jetre u djece sličan onom u odraslih (vidjeti dio 4.4).

Na temelju nekliničkih nalaza, tijekom pedijatrijskog kliničkog ispitivanja praćeni su razvoj kostiju i razvoj zuba i rast kao potencijalni rizici (vidjeti dijelove 4.2, 4.4. i 5.3).

Postotak bolesnika s patološkim nalazima epifizne ploče rasta nastalim tijekom liječenja bio je sličan u obje liječene skupine u 24. tjednu (7,7 % u obje liječene skupine). Do 52. tjedna postotak bolesnika s patološkim nalazima bio je 11,5 % za nintedanib/nintedanib, a 15,4 % za placebo/nintedanib.

Postotak bolesnika koji su pri stomatološkom pregledu ili na snimanju imali patološke nalaze nastale tijekom liječenja do 24. tjedna u skupini liječenoj nintedanibom iznosio je 46,2 %, a u skupini koja je primala placebo 38,5 %. Do 52. tjedna postotak bolesnika s patološkim nalazima bio je 50,0 % za nintedanib/nintedanib, a 46,2 % za placebo/nintedanib.

Dugoročni podaci o sigurnosti u pedijatrijskih bolesnika nisu dostupni. Nije jasno kakav je potencijalni utjecaj na rast, razvoj zuba, pubertet i rizik od oštećenja jetre.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu
Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Nema specifičnog antidota ili liječenja za predoziranje Ofevom. U dva bolesnika u onkološkom programu došlo je do predoziranja s maksimalno 600 mg dvaput dnevno u trajanju do osam dana.

Opažene nuspojave odgovarale su poznatom profilu sigurnosti nintedaniba, tj. povišenim vrijednostima jetrenih enzima i gastrointestinalnim simptomima. Oba bolesnika oporavila su se od tih nuspojava. U ispitivanjima INPULSIS jedan je bolesnik nehotice bio izložen dozi od 600 mg dnevno u trajanju od ukupno 21 dan. Pojavio se štetni događaj (nazofaringitis) koji nije bio ozbiljan i povukao se tijekom razdoblja netočnog doziranja bez pojave drugih prijavljenih događaja. U slučaju predoziranja, liječenje se mora privremeno prekinuti i prema potrebi, započeti opće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, inhibitori protein kinaze, ATK oznaka: L01EX09

Mehanizam djelovanja
Nintedanib je mala molekula inhibitor tirozin-kinaze, uključujući α i ß receptore trombocitnog faktora rasta (engl. *platelet-derived growth factor receptor,* PDGFR), receptora fibroblastnog faktora rasta (engl. *fibroblast growth factor receptor,* FGFR) 1-3 i VEGFR 1-3. Nadalje, nintedanib inhibira kinaze Lck (limfocit-specifična tirozin-protein-kinaza), Lyn (tirozin-protein-kinaza lyn), Src (protoonkogen tirozin-protein-kinaza src) i CSF1R (receptor faktora 1 stimulacije kolonija). Nintedanib se kompetitivno veže na vezno mjesto za adenozin-trifosfat (ATP) ovih kinaza i blokira unutarstanične signalne kaskade za koje je dokazano da su uključene u patogenezu remodeliranja fibroznog tkiva u intersticijskoj bolesti pluća.

Farmakodinamički učinci
Za nintedanib je u *in vitro* ispitivanjima na ljudskim stanicama pokazano da inhibira procese za koje se pretpostavlja da su uključeni u inicijaciju patogeneze fibroze, oslobađanje profibroznih posrednika iz monocita periferne krvi i polarizaciju makrofaga u alternativno aktivirane makrofage. Za nintedanib je dokazano da inhibira temeljne procese u fibrozi organa, proliferaciji i migraciji fibroblasta i transformaciji u fenotip aktivnih miofibroblasta i lučenje izvanstaničnog matriksa. U ispitivanjima na životinjama u više modela IPF-a, SSc/IBP-SSc-a, IBP-a u reumatoidnom artritisu (RA) i fibroze drugih organa, nintedanib je pokazao protuupalne i protufibrozne učinke u plućima, koži, srcu, bubrezima i jetri. Nintedanib je također pokazao vaskularnu aktivnost. Smanjio je apoptozu dermalnih mikrovaskularnih endotelnih stanica i oslabio remodeliranje plućnih žila tako što je smanjio proliferaciju vaskularnih glatkih mišićnih stanica, debljinu stijenki plućnih žila i postotak začepljenih krvnih žila pluća.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Idiopatska plućna fibroza (IPF)

Klinička djelotvornost nintedaniba ispitivala se u bolesnika s IPF-om u dvama randomiziranim, dvostruko slijepim, placebom kontroliranim ispitivanjima faze III s identičnim dizajnom INPULSIS-1 (1199.32) i INPULSIS-2 (1199.34)). Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s početnom vrijednošću forsiranog vitalnog kapaciteta (engl. *Forced Vital Capacity,* FVC) < 50 % predviđene vrijednosti (engl. *predicted*) ili početnom vrijednošću difuzijskog kapaciteta za ugljikov monoksid (DLCO, korigiranom za hemoglobin) < 30 % predviđene vrijednosti. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 3 : 2 za liječenje Ofevom 150 mg ili placebom dvaput dnevno u trajanju od 52 tjedna.

Primarna mjera ishoda bila je godišnja stopa smanjenja FVC-a. Ključne sekundarne mjere ishoda bile su promjena od početnih vrijednosti ukupnog rezultata na upitniku za procjenu respiratornih simptoma pod nazivom *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) nakon 52 tjedna i vrijeme do prve akutne egzacerbacije IPF-a.

Godišnja stopa smanjenja FVC-a
Godišnja stopa smanjenja FVC-a (u ml) bila je značajno smanjena u bolesnika koji su primali nintedanib u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo. Učinak liječenja bio je konzistentan u

oba ispitivanja. Rezultate individualnih i združenih ispitivanja pogledati u tablici 4.

Tablica 4: Godišnja stopa smanjenja FVC-a (ml) u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci - liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	204	309	219	329	423	638
Stopa[1] (SE) smanjenja tijekom 52 tjedna	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Usporedba naspram placeba						
Razlika[1]		125,3		93,7		109,9
95 % CI		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
p-vrijednost		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

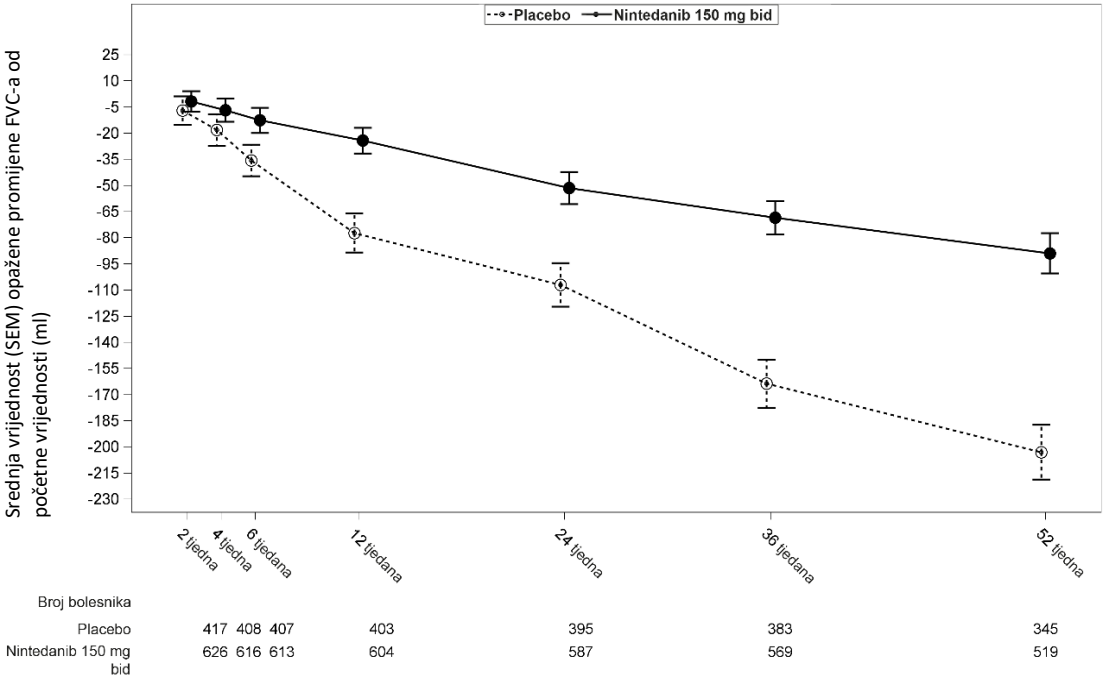
[1] Procijenjeno na temelju modela regresije nasumičnog koeficijenta. SE: standardna pogreška (engl. *standard error)*

CI: interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*)

U analizi osjetljivosti koja je pretpostavila da će u bolesnika za koje nedostaju podaci u 52. tjednu, smanjenje FVC-a nakon posljednje opažene vrijednosti biti isto kao u svih bolesnika liječenih placebom, prilagođena razlika u godišnjoj stopi smanjenja između nintedaniba i placeba iznosila je 113,9 ml/godina (95 % CI 69,2; 158,5) u ispitivanju INPULSIS-1, te 83,3 ml/godina (95 % CI 37,6; 129,0) u ispitivanju INPULSIS-2.

Na slici 1 može se vidjeti razvoj promjene od početne vrijednosti tijekom vremena za obje liječene skupine, na temelju združene analize ispitivanja INPULSIS-1 i INPULSIS-2.

Slika 1: Srednja vrijednost (SEM) opažene promjene FVC-a od početne vrijednosti (ml) tijekom vremena, združena ispitivanja INPULSIS-1 i INPULSIS-2



bid = dvaput dnevno

Analiza osoba s odgovorom u FVC-u

U oba ispitivanja INPULSIS, udio osoba s odgovorom u FVC-u, definiranih kao bolesnici s apsolutnim smanjenjem FVC-a izraženog kao %-tak predviđene vrijednosti koje ne prelazi 5 % (prag koji ukazuje na povećani rizik od smrtnosti u IPF-u), bio je značajno viši u skupini koja je primala nintedanib u usporedbi s placebom. Slični rezultati opaženi su u analizama u kojima je primijenjen konzervativni prag od 10 %. Rezultate individualnih i združenih ispitivanja vidjeti u tablici 5.

Tablica 5: Udio osoba s odgovorom u FVC-u nakon 52 tjedna u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci - liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	204	309	219	329	423	638
5 %-tni prag						
Broj (%) osoba s odgovorom u FVC-u[1]	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Usporedba naspram placeba						
Omjer šansi		1,85		1,79		1,84
95 % CI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
p-vrijednost[2]		0,0010		0,0011		< 0,0001
10 %-tni prag						
Broj (%) osoba s odgovorom u FVC-u[1]	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Usporedba naspram placeba						
Omjer šansi		1,91		1,29		1,58
95 % CI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
p-vrijednost[2]		0,0007		0,1833		0,0007

[1] Bolesnici s odgovorom su oni čije apsolutno smanjenje postotka predviđenog FVC-a nije veće od 5 % ili 10 %, ovisno o pragu i uz procjenu FVC-a nakon 52 tjedna.

[2] Temeljeno na logističkoj regresiji.

Vrijeme do progresije (apsolutno smanjenje postotka predviđenog FVC-a za ≥ 10 % ili smrt)

U oba ispitivanja INPULSIS rizik od progresije bio je statistički značajno smanjen u bolesnika liječenih nintedanibom u usporedbi s placebom. U združenoj analizi, omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) iznosio je 0,60 , što je pokazivalo 40 %-tno smanjenje rizika od progresije u bolesnika liječenih nintedanibom u usporedbi s placebom.

Tablica 6: Učestalost bolesnika s apsolutnim smanjenjem postotka predviđenog FVC-a za ≥ 10 % ili smrću tijekom 52 tjedna i vrijeme do progresije u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci - liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj pod rizikom	204	309	219	329	423	638
Bolesnici s događajima, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Usporedba naspram placeba[1]						
p-vrijednost[2]		0,0001		0,0054		< 0,0001
Omjer hazarda[3]		0,53		0,67		0,60
95 % CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

[1] Temeljeno na podacima prikupljenim u razdoblju do 372 dana (52 tjedna + 7 rubnih dana)
[2] Temeljeno na *log-rang* testu.
[3] Temeljeno na Coxovom regresijskom modelu.

Promjena od početne vrijednosti u ukupnom rezultatu upitnika SGRQ u 52. tjednu
U združenoj analizi ispitivanja INPULSIS početni rezultat na upitniku SGRQ bio je 39,51 u skupini liječenoj nintedanibom i 39,58 u skupini koja je primala placebo. Procijenjena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti do 52. tjedna u ukupnom rezultatu upitnika SGRQ bila je manja u skupini liječenoj nintedanibom (3,53) nego u skupini liječenoj placebom (4,96), uz razliku između liječenih skupina od -1,43 (95 % CI: -3,09; 0,23; p = 0,0923). Sveukupno, nintedanib ima skroman učinak na kvalitetu života povezanu sa zdravljem, procijenjenu ukupnim rezultatom upitnika SGRQ, što upućuje na manje pogoršanje u usporedbi s placebom.

Vrijeme do prve akutne egzacerbacije IPF-a
U združenoj analizi ispitivanja INPULSIS brojčano niži rizik od prve akutne egzacerbacije IPF-a opažen je u bolesnika koji su primali nintedanib u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. Rezultati individualnih i združenih ispitivanja mogu se vidjeti u tablici 7.

Tablica 7: Učestalost bolesnika s akutnim egzacerbacijama IPF-a tijekom 52 tjedna i analiza vremena do prve egzacerbacije na temelju događaja koje su prijavili ispitivači u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci - liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj pod rizikom	204	309	219	329	423	638
Bolesnici s događajima, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Usporedba naspram placeba[1]						
p-vrijednost[2]		0,6728		0,0050		0,0823
Omjer hazarda[3]		1,15		0,38		0,64
95 % CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

[1] Temeljeno na podacima prikupljenim u razdoblju do 372 dana (52 tjedna + 7 rubnih dana).
[2] Temeljeno na *log-rang* testu.
[3] Temeljeno na Coxovom regresijskom modelu.

U unaprijed određenoj analizi osjetljivosti učestalost bolesnika s najmanje 1 procijenjenom egzacerbacijom koja se pojavila unutar 52 tjedna bila je niža u skupini bolesnika liječenih nintedanibom (1,9 % bolesnika) nego u skupini koja je primala placebo (5,7 % bolesnika). Analiza vremena do događaja procijenjenih kao događaji egzacerbacije u kojoj su upotrijebljeni združeni podaci dala je omjer hazarda (HR) od 0,32 (95 % CI 0,16; 0,65; p = 0,0010).

Analiza preživljenja
U unaprijed specificiranoj združenoj analizi podataka o preživljenju u ispitivanjima INPULSIS, ukupna smrtnost tijekom 52 tjedna bila je niža u skupini bolesnika liječenih nintedanibom (5,5 %) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (7,8 %). Analiza vremena do smrti rezultirala je omjerom hazarda od 0,70 (95 % CI 0,43; 1,12; p = 0,1399). Rezultati svih mjera ishoda za preživljenje (poput smrtnosti tijekom liječenja i respiratorne smrtnosti) dosljedno su pokazivali brojčanu razliku u korist nintedaniba.

Tablica 8: Smrtnost svih uzroka tijekom 52 tjedna u ispitivanjima INPULSIS-1, INPULSIS-2 i njihovi združeni podaci – liječena skupina

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 združeno	
	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj pod rizikom	204	309	219	329	423	638
Bolesnici s događajima, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Usporedba naspram placeba[1]						
p-vrijednost[2]		0,2880		0,2995		0,1399
Omjer hazarda[3]		0,63		0,74		0,70
95 % CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

[1] Temeljeno na podacima prikupljenim u razdoblju do 372 dana (52 tjedna + 7 rubnih dana)
[2] Temeljeno na *log-rang* testu.
[3] Temeljeno na Coxovom regresijskom modelu.

Dugotrajno liječenje Ofevom u bolesnika s IPF-om (INPULSIS-ON)
Otvoreni nastavak ispitivanja Ofeva uključivao je 734 bolesnika s IPF-om. Bolesnici koji su završili razdoblje liječenja od 52 tjedna u ispitivanju INPULSIS primali su terapiju Ofevom na otvoreni način u nastavku ispitivanja INPULSIS-ON. Medijan vremena izloženosti za bolesnike liječene Ofevom u ispitivanjima INPULSIS i INPULSIS-ON bio je 44,7 mjeseci (raspon 11,9 - 68,3). Eksplorativne mjere ishoda za djelotvornost uključivale su godišnju stopu smanjenja FVC-a tijekom 192 tjedna koja je iznosila -135,1 (5,8) ml po godini u svih liječenih bolesnika i bila je sukladna godišnjoj stopi smanjenja FVC-a u bolesnika liječenih Ofevom u fazi III ispitivanja INPULSIS (-113,6 ml po godini). Profil štetnih događaja za Ofev u ispitivanju INPULSIS-ON bio je sukladan profilu u fazama III ispitivanja INPULSIS.

Bolesnici s IPF-om i uznapredovalim oštećenjem plućne funkcije (INSTAGE)
INSTAGE je bilo multicentrično, multinacionalno, prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo kliničko ispitivanje na usporednim skupinama bolesnika s IPF-om i uznapredovalim oštećenjem plućne funkcije (DLCO ≤ 35 % predviđenog) tijekom 24 tjedna. Ofevom u monoterapiji liječeno je 136 bolesnika. Rezultat primarne mjere ishoda pokazao je smanjeni ukupni rezultat na upitniku za procjenu respiratornih simptoma pod nazivom *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) za -0,77 jedinica u 12. tjednu, na temelju prilagođene srednje vrijednosti promjene od početne vrijednosti. *Post hoc* usporedbom pokazalo se da je smanjenje FVC-a u ovih bolesnika odgovaralo smanjenju FVC-a u bolesnika s manje uznapredovalom bolešću liječenih Ofevom u ispitivanjima INPULSIS faze III.
Profil sigurnosti i podnošljivosti Ofeva u bolesnika s IPF-om i uznapredovalim oštećenjem plućne funkcije odgovarao je onome opaženom u ispitivanjima INPULSIS faze III.

Dodatni podaci ispitivanja IV. faze INJOURNEY s Ofevom 150 mg dvaput dnevno i dodatkom pirfenidona
Istodobno liječenje nintedanibom i pirfenidonom istraženo je u eksplorativnom, otvorenom, randomiziranom ispitivanju nintedaniba 150 mg dvaput dnevno uz dodatak pirfenidona (titriranog na 801 mg triput na dan) u usporedbi sa samim nintedanibom 150 mg dvaput dnevno u 105 randomiziranih bolesnika tijekom 12 tjedana. Primarna mjera ishoda bila je postotak bolesnika s gastrointestinalnim štetnim događajima u odnosu na početnu vrijednost do 12. tjedna. Gastrointestinalni štetni događaji bili su česti i u skladu s ustanovljenim sigurnosnim profilom za svaku od komponenata. Proljev, mučnina i povraćanje bili su najčešći štetni događaji prijavljeni u bolesnika liječenih pirfenidonom kao dodatkom nintedanibu naspram samog nintedaniba. Srednje vrijednosti (SE) apsolutne promjene u odnosu na početnu vrijednost FVC-a u 12. tjednu bile su -13,3 (17,4) ml u bolesnika liječenih nintedanibom uz dodatak pirfenidona (n = 48) u usporedbi s -40,9 (31,4) ml u bolesnika liječenih samo nintedanibom (n = 44).

Druge kronične fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP-i) s progresivnim fenotipom

Klinička djelotvornost Ofeva ispitana je u bolesnika s drugim kroničnim fibrozirajućim IBP-ima s progresivnim fenotipom u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (INBUILD). Bolesnici s IPF-om bili su isključeni. Bolesnici s kliničkom dijagnozom kroničnog fibrozirajućeg IBP-a bili su odabrani ako su imali značajnu fibrozu (više od 10 % obilježja fibroze) na snimci kompjutoriziranom tomografijom visoke rezolucije (engl. *high resolution computed tomography*, HRCT) i kliničke znakove progresije (definirane kao smanjenje FCV-a ≥ 10 %, smanjenje FVC-a ≥ 5 % i < 10 % uz pogoršanje simptoma ili snimke, ili pogoršanje simptoma i pogoršanje snimke tijekom 24 mjeseca prije probira). Bolesnici su morali imati FVC veći ili jednak 45 %-tnoj predviđenoj vrijednosti i DLCO od 30 % do manje od 80 % predviđene vrijednosti. Bolesnici su morali imati progresiju stanja unatoč liječenju koje se smatralo odgovarajućim u kliničkoj praksi za bolesnikov navedeni IBP.

Ukupno je bilo randomizirano 663 bolesnika u omjeru 1 : 1 za primanje Ofeva 150 mg dvaput dnevno ili odgovarajućeg placeba tijekom najmanje 52 tjedna. Medijan izloženosti Ofevu tijekom cijelog ispitivanja iznosio je 17,4 mjeseca, a srednja vrijednost izloženosti Ofevu tijekom cijelog ispitivanja iznosila je 15,6 mjeseci. Randomizacija je bila stratificirana na temelju uzorka fibroze na HRCT-u prema ocjeni centralnih čitača. Randomizirano je 412 bolesnika koji su na HRCT-u imali uzorak

fibroze sličan običnoj intersticijskoj upali pluća (engl. *usual interstitial pneumonia*, UIP) i 251 bolesnik s drugim uzorcima fibroze na HRCT-u. Za analize u ovom ispitivanju definirane su 2 koprimarne populacije: svi bolesnici (ukupna populacija) i bolesnici s uzorkom fibroze sličnim UIP-u na HRCT-u. Bolesnici s drugim uzorcima fibroze na HRCT-u predstavljali su „komplementarnu" populaciju“.

Primarna mjerna ishoda bila je godišnja stopa smanjenja forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC-a) (u ml) tijekom 52 tjedna. Glavne sekundarne mjere ishoda bile su apsolutna promjena od početne vrijednosti ukupnog rezultata na Kingovom kratkom upitniku o intersticijskoj bolesti pluća (engl. *King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire*, K-BILD) u 52. tjednu, vrijeme do prve akutne egzacerbacije IBP-a ili smrti tijekom 52 tjedna te vrijeme do smrti tijekom 52 tjedna.

Bolesnici su imali srednju vrijednost (standardna devijacija [SD; min-maks]) dobi od 65,8 (9,8; 27-87) godina i srednju vrijednost postotka predviđenog FVC-a od 69,0 % (15,6; 42-137). Osnovne kliničke dijagnoze IBP-a u skupinama uključenim u ispitivanje bile su hipersenzitivni pneumonitis (26,1 %), autoimuni IBP-ovi (25,6 %), idiopatska nespecifična intersticijska upala pluća (18,9 %), neklasificirana idiopatska intersticijska upala pluća (17,2 %) i drugi IBP-i (12,2 %).

Ispitivanje INBUILD nije imalo ni ustroj ni snagu da bi dokazalo korist od nintedaniba u specifičnim dijagnostičkim podskupinama. Dokazani su dosljedni učinci u podskupinama na temelju dijagnoze IBP-a. Iskustvo s nintedanibom u vrlo rijetkom progresivnom fibrozirajućem IBP-u je ograničeno.

Godišnja stopa smanjenja FVC-a
Godišnja stopa smanjenja FVC-a (ml) tijekom 52 tjedna bila je značajno snižena i to za 107,0 ml u bolesnika koji su primali Ofev u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (tablica 9), što odgovara relativnom učinku liječenja od 57,0 %.

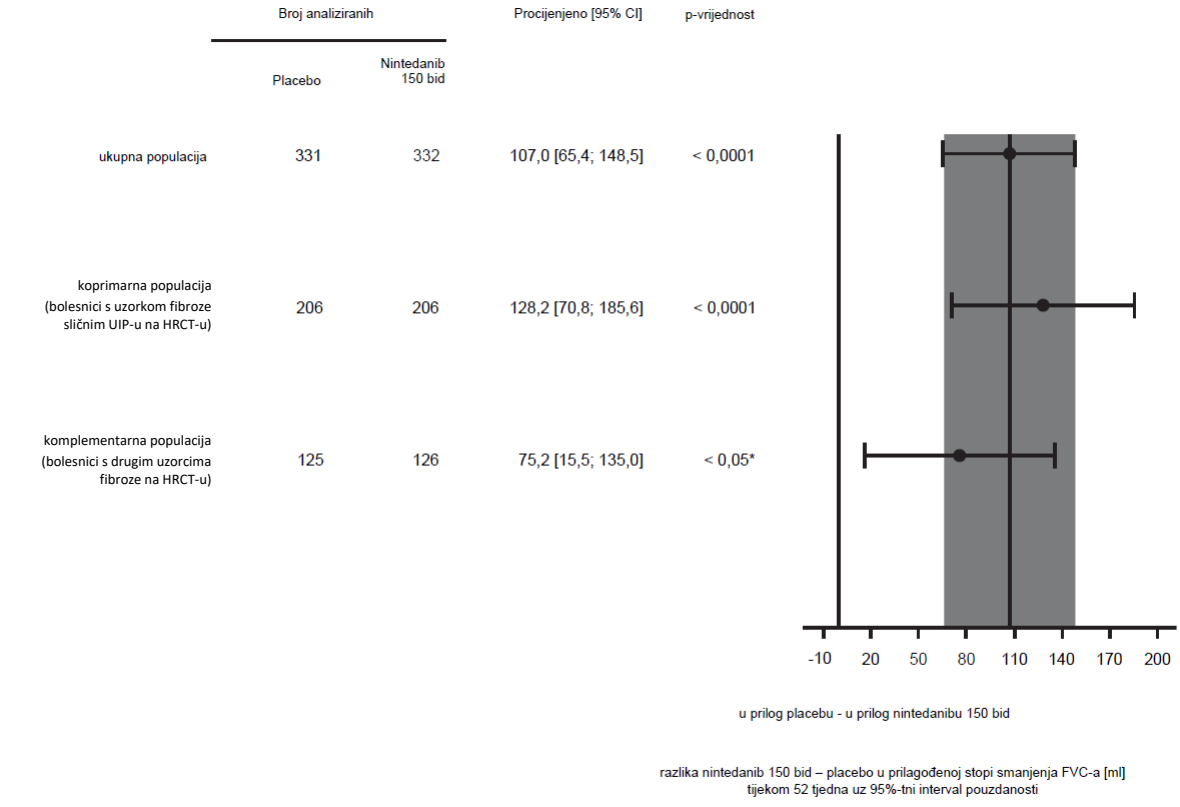
Tablica 9: Godišnja stopa smanjenja FVC-a (ml) tijekom 52 tjedna

	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	331	332
Stopa[1] (SE) smanjenja tijekom 52 tjedna	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Usporedba naspram placeba		
Razlika[1]		107,0
95 % CI		(65,4; 148,5)
p-vrijednost		< 0,0001

[1] Na temelju regresije nasumičnog koeficijenta s fiksnim kategorijskim učincima liječenja, uzorkom na HRCT-u, fiksnim kontinuiranim učincima vremena, početnom vrijednosti FVC-a [ml] i uključujući interakcije liječenja u vremenu i početne vrijednosti u vremenu.

Slični su rezultati opaženi u koprimarnoj populaciji bolesnika s uzorkom fibroze sličnim UIP-u na HRCT-u. Učinak liječenja bio je dosljedan u komplementarnoj populaciji bolesnika s drugim uzorcima fibroze na HRCT-u (p-vrijednosti interakcije 0,2268) (slika 2).

Slika 2: Grafikon raspona pouzdanosti (engl. *forest plot*) za godišnju stopu smanjenja FVC-a (ml) tijekom 52 tjedna u populacijama bolesnika

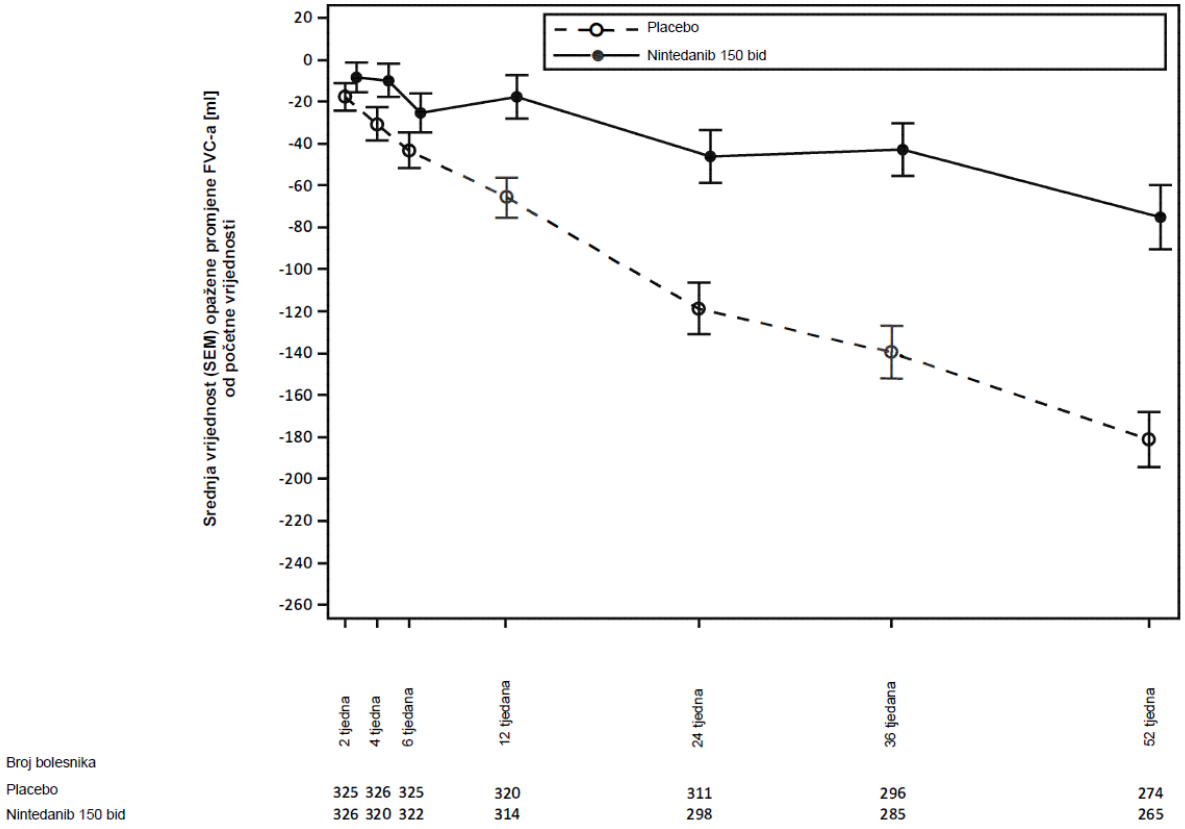


bid = dvaput dnevno

Rezultati učinka Ofeva na smanjenje godišnje stope opadanja FVC-a bili su potvrđeni u svim unaprijed određenim analizama osjetljivosti i opaženi su dosljedni rezultati u pogledu djelotvornosti u unaprijed određenim podskupinama: spol, dobna skupina, rasna pripadnost, početna vrijednost postotka predviđenog FVC-a i izvorna osnovna klinička dijagnoza IBP-a u skupinama.

Slika 3 prikazuje evoluciju promjene FVC-a od početne vrijednosti tijekom vremena u liječenim skupinama.

Slika 3: Srednja vrijednost (SEM) opažene promjene FVC-a od početne vrijednosti (ml) tijekom 52 tjedna



bid = dvaput dnevno

Povrh toga, povoljni učinci Ofeva bili su opaženi u prilagođenoj srednjoj vrijednosti apsolutne promjene od početnog postotka predviđenog FVC-a do onog izraženog u 52. tjednu. Prilagođena srednja vrijednost apsolutne promjene od početne vrijednosti do 52. tjedna u postotku predviđenog FVC-a bila je niža u skupini koja je primala nintedanib (-2,62 %) nego u skupini koja je primala placebo (-5,86 %). Prilagođena srednja vrijednost razlike između liječenih skupina iznosila je 3,24 (95 % CI: 2,09; 4,40, nominalni $p < 0,0001$).

Analiza bolesnika s odgovorom u FVC-u

Udio bolesnika s odgovorom u FVC-u, definiranih kao bolesnici s relativnim smanjenjem u postotku predviđenog FVC-a koje nije veće od 5 %, bio je viši u skupini koja je primala Ofev nego u skupini koja je primala placebo. Slični rezultati opaženi su u analizama u kojima je primijenjen prag od 10 % (tablica 10).

Tablica 10: Udio bolesnika s odgovorom u FVC-u u 52. tjednu ispitivanja INBUILD

	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	331	332
5 %-tni prag		
Broj (%) bolesnika s odgovorom u FVC-u[1]	104 (31,4)	158 (47,6)
Usporedba s placebom		
Omjer izgleda[2]		2,01
95 % CI		(1,46; 2,76)
Nominalna p-vrijednost		< 0,0001
10 %-tni prag		
Broj (%) bolesnika s odgovorom u FVC-u[1]	169 (51,1)	197 (59,3)
Usporedba s placebom		
Omjer izgleda [2]		1,42
95 % CI		(1,04; 1,94)
Nominalna p-vrijednost		0,0268

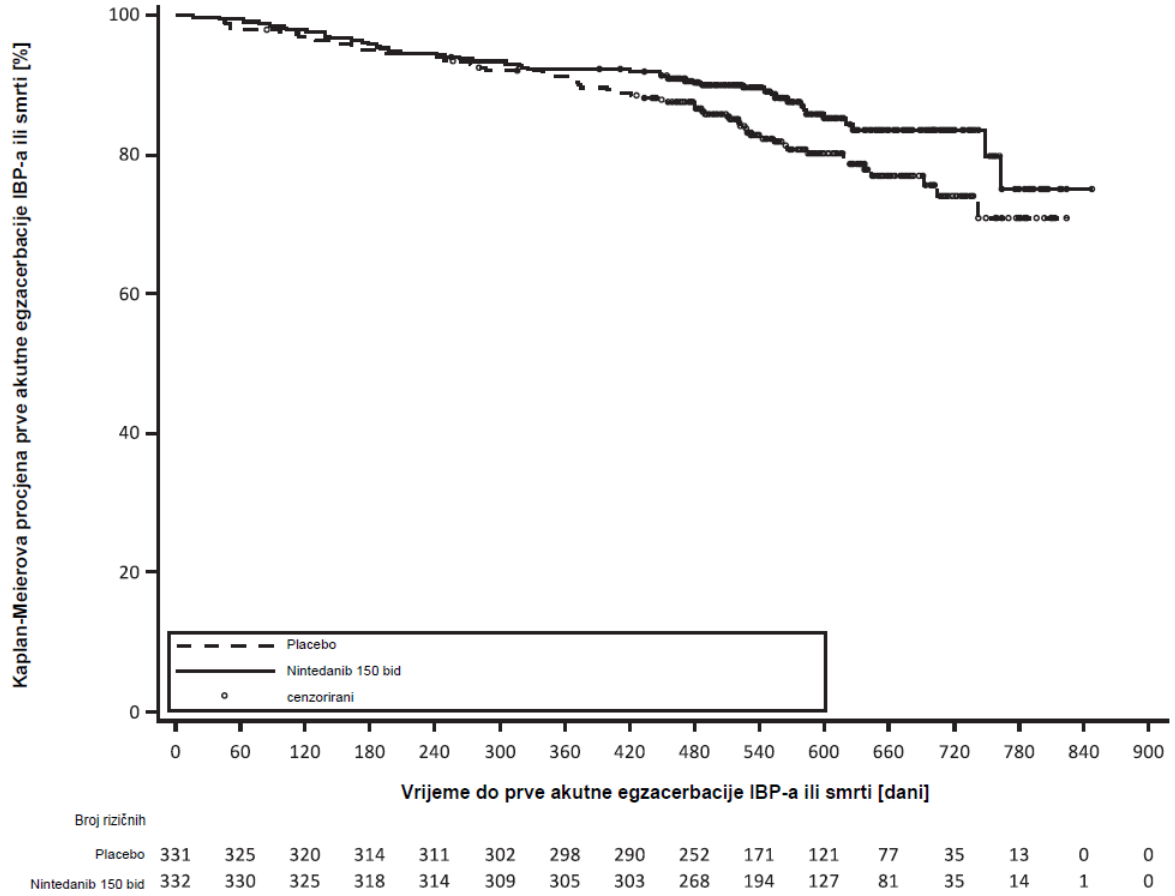
[1] Bolesnici s odgovorom su oni bez relativnog smanjenja većeg od 5 % ili većeg od 10 % u postotku predviđenog FVC-a, ovisno o pragu, i s procjenom FVC-a u 52. tjednu (bolesnici za koje nije bilo podataka u 52. tjednu smatrali su se bolesnicima bez odgovora).

[2] Na temelju logističkog regresijskog modela s kontinuiranom kovarijatom početnog postotka predviđenog FVC-a i binarnom kovarijatom za uzorak HRCT-a.

Vrijeme do prve akutne egzacerbacije IBP-a ili smrti

Tijekom cijelog ispitivanja, udio bolesnika s najmanje jednim događajem prve akutne egzacerbacije IBP-a ili smrti iznosio je 13,9 % u skupini koja je primala Ofev i 19,6 % u skupini koja je primala placebo. Omjer hazarda iznosio je 0,67 (95 % CI: 0,46; 0,98; nominalni p = 0,0387), što ukazuje na 33 %-tno smanjenje rizika za prvu akutnu egzacerbaciju IBP-a ili smrt u bolesnika koji su primali Ofev u usporedbi s placebom (slika 4).

Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja vremena do prve akutne egzacerbacije IBP-a ili smrti tijekom cijelog ispitivanja



bid = dvaput dnevno

Analiza preživljenja
Rizik od smrti bio je niži u skupini koja je primala Ofev nego u skupini koja je primala placebo. Omjer hazarda iznosio je 0,78 (95 % CI: 0,50; 1,21; nominalni p = 0,2594), što ukazuje na 22 %-tno smanjenje rizika od smrti u bolesnika koji su primali Ofev u usporedbi s placebom.

Vrijeme do progresije (apsolutno smanjenje postotka predviđenog FVC-a za ≥ 10 %) ili smrti
U ispitivanju INBUILD, rizik od progresije (apsolutno smanjenje postotka predviđenog FVC-a za ≥ 10 %) ili smrti bio je smanjen u bolesnika liječenih Ofevom. Udio bolesnika s događajem bio je 40,4 % u skupini koja je primala Ofev i 54,7 % u skupini koja je primala placebo. Omjer hazarda iznosio je 0,66 (95 % CI: 0,53; 0,83; p = 0,0003), što ukazuje na 34 %-tno smanjenje rizika od progresije (apsolutno smanjenje u postotku predviđenog FVC-a za ≥ 10 %) ili smrti u bolesnika koji su primali Ofev u usporedbi s placebom.

Kvaliteta života
Prilagođena srednja vrijednost promjene od početne vrijednosti u ukupnom rezultatu na upitniku K-BILD u 52. tjednu bila je -0,79 jedinica u skupini koja je primala placebo i 0,55 u skupini koja je primala Ofev. Razlika između terapijskih skupina bila je 1,34 (95 % CI: -0,31; 2,98; nominalni p = 0,1115).

Prilagođena srednja vrijednost apsolutne promjene od početne vrijednosti rezultata u domeni simptoma dispneje na upitniku o životu s plućnom fibrozom (engl. *Living with pulmonary fibrosis*, L-PF) u 52. tjednu bila je 4,28 u skupini koja je primala Ofev u usporedbi sa 7,81 u skupini koja je primala placebo. Prilagođena srednja vrijednost razlike između skupina u korist Ofeva bila je -3,53 (95 % CI: -6,14; -0,92; nominalni p = 0,0081). Prilagođena srednja vrijednost apsolutne promjene od

početne vrijednosti rezultata u domeni simptoma kašlja na L-PFupitniku u 52. tjednu bila je -1,84 u skupini koja je primala Ofev u usporedbi s 4,25 u skupini koja je primala placebo. Prilagođena srednja vrijednost razlike između skupina u korist Ofeva bila je -6,09 (95 % CI: -9,65; -2,53; nominalni p = 0,0008).

Intersticijska plućna bolest u sistemskoj sklerozi (IBP-SSc)

Klinička djelotvornost Ofeva ispitana je u bolesnika s IBP-SSc-om u dvostruko slijepom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (SENSCIS). Bolesnicima je bio dijagnosticiran IBP-SSc na temelju klasifikacijskih kriterija za SSc Američkog reumatološkog društva / Europske lige protiv reumatizma (engl. *American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism*) iz 2013. godine i snimanjem prsišta kompjutoriziranom tomografijom visoke rezolucije (engl. *high resolution computed tomography*, HRCT) provedenom unutar prethodnih 12 mjeseci. Ukupno je bilo randomizirano 580 bolesnika u omjeru 1 : 1 ili u skupinu koja je primala Ofev 150 mg dvaput dnevno ili skupinu koja je primala odgovarajući placebo tijekom najmanje 52 tjedna, od kojih je 576 bolesnika bilo liječeno. Randomizacija je bila stratificirana prema statusu protutijela na topoizomerazu (engl. *antitopoisomerase antibody*, ATA). Pojedinačni bolesnici nastavili su s ispitivanim liječenjem na maskirani način do 100 tjedana (medijan izloženosti Ofevu 15,4 mjeseci; srednja vrijednost izloženosti Ofevu 14,5 mjeseci).

Primarna mjera ishoda bila je godišnja stopa smanjenja FVC-a tijekom 52 tjedna. Ključne sekundarne mjere ishoda bile su apsolutna promjena od početnih vrijednosti u modificiranom Rodnanovom kožnom zbroju (engl. *modified Rodnan Skin Score*, mRSS) u 52. tjednu i apsolutna promjena od početnog rezultata na upitniku za procjenu respiratornih simptoma pod nazivom *Saint George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) u 52. tjednu.

U ukupnoj populaciji, 75,2 % bolesnika bile su žene. Srednja vrijednost (standardna devijacija [SD, min-maks]) dobi bila je 54,0 (12,2; 20-79) godina. Ukupno je 51,9 % bolesnika imalo difuznu kožnu sistemsku sklerozu (SSc), a 48,1 % imalo je ograničenu kožnu SSc. Srednja vrijednost (SD) vremena od prve pojave ne-Raynaudovog simptoma iznosila je 3,49 (1,7) godina. Na početku je ispitivanja 49,0 % bolesnika bilo na stabilnoj terapiji mikofenolatom (46,5 % mofetilmikofenolat, 1,9 % mikofenolatnatrij, 0,5 % mikofenolatna kiselina). Sigurnosni profil u bolesnika s mikofenolatom ili bez mikofenolata na početku ispitivanja bio je usporediv.

Godišnja stopa smanjenja FVC-a
Godišnja stopa smanjenja FVC-a (ml) tijekom 52 tjedna bila je značajno snižena i to za 41,0 ml u bolesnika koji su primali Ofev u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (tablica 11) što odgovara relativnom učinku liječenja od 43,8 %.

Tablica 11: Godišnja stopa smanjenja FVC-a (ml) tijekom 52 tjedna

	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	288	287
Stopa[1] (SE) smanjenja tijekom 52 tjedna	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Usporedba naspram placeba		
Razlika[1]		41,0
95 % CI		(2,9; 79,0)
p-vrijednost		< 0,05

[1] Na temelju regresije nasumičnog koeficijenta s fiksnim kategoričkim učincima liječenja, statusa ATA, spola, fiksnih kontinuiranih učinaka vremena, početnih vrijednosti FVC-a [ml], dobi, visine te uključujući interakcije liječenja po vremenu (engl. *treatment-by-time*) i početnih vrijednosti po vremenu (engl. *baseline-by-time*). Slučajni učinak bio je uključen zbog individualne razine početnih vrijednosti (engl. *intercept*) i vremena. Pogreške na razini pojedinog bolesnika bile su modelirane pomoću nestrukturirane matrice varijanca-kovarijanca. Interindividualna varijabilnost bila je modelirana pomoću matrice varijanca-komponente varijanca-kovarijanca.

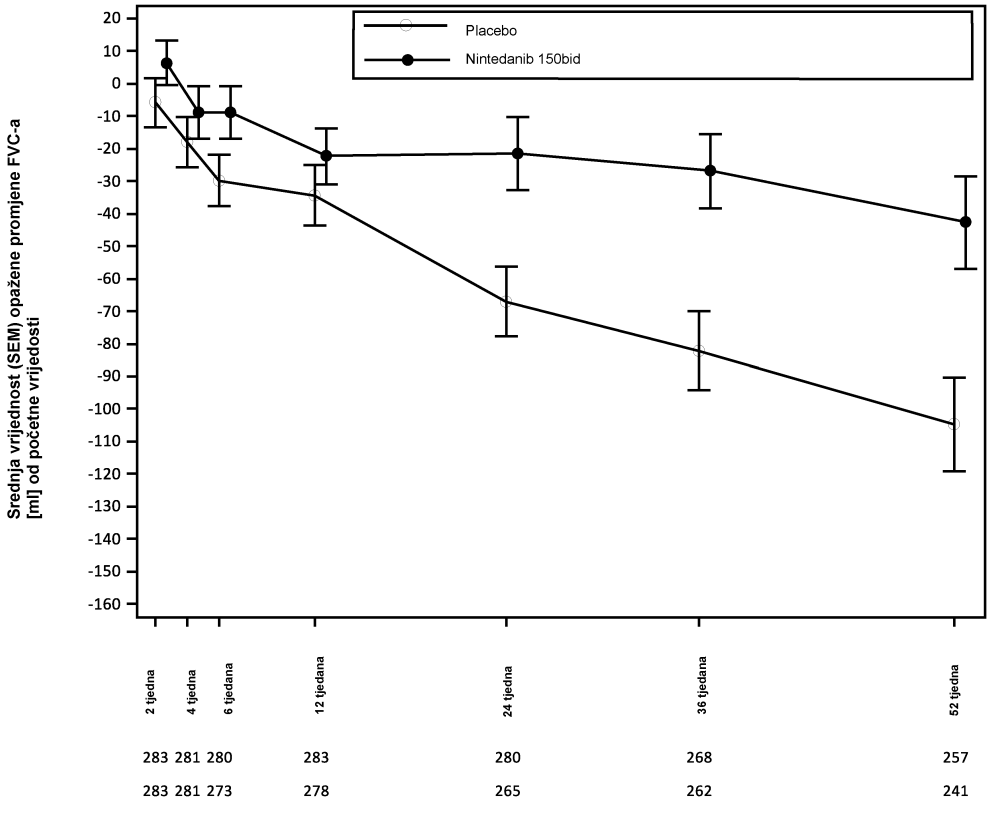
Učinak Ofeva na sniženje godišnje stope smanjenja FVC-a bio je sličan u svim unaprijed određenim

analizama osjetljivosti te se nije otkrila heterogenost u unaprijed određenim podskupinama (npr. prema dobi, spolu i primjeni mikofenolata).

Osim toga, slični učinci bili su opaženi u drugim mjerama ishoda za plućnu funkciju, npr. u apsolutnoj promjeni od početne vrijednosti FVC-a u ml u 52. tjednu (slika 5 i tablica 12) i stopi smanjenja FVC-a izraženoj kao % predviđene vrijednosti tijekom 52 tjedna (tablica 13), što pruža daljnju potvrdu učinaka Ofeva na usporavanje progresije IBP-SSc-a. Nadalje, manje bolesnika u skupini liječenoj Ofevom imalo je apsolutno smanjenje postotka predviđenog FVC-a za > 5 % (20,6 % u skupini liječenoj Ofevom naspram 28,5 % u skupini koja je primala placebo, OR = 0,65, p = 0,0287). Relativno smanjenje FVC-a u ml > 10 % bilo je slično u obje skupine (16,7 % u skupini liječenoj Ofevom naspram 18,1 % u skupini koja je primala placebo, OR = 0,91, p = 0,6842). Vrijednosti FVC-a u 52. tjednu koje su nedostajale u ovim analizama bile su nadomještene bolesnikovom najlošijom vrijednošću tijekom liječenja.

Eksplorativna analiza podataka za razdoblje do 100 tjedana (maksimalno trajanje liječenja tijekom ispitivanja SENSCIS) upućivala je na to da je učinak liječenja Ofevom na usporavanje progresije IBP-SSc-a trajao i nakon 52. tjedna.

Slika 5: Srednja vrijednost (SEM) opažene promjene FVC-a od početne vrijednosti (ml) tijekom 52 tjedna



bid = dvaput dnevno

Tablica 12: Apsolutna promjena FVC-a od početne vrijednosti (ml) u 52. tjednu

	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	288	288
Srednja (SD) početna vrijednost	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Srednja vrijednost[1] (SE) promjene od početka do 52. tjedna	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Usporedba naspram placeba		
Srednja vrijednost[1]		46,4
95 % CI		(8,1, 84,7)
p-vrijednost		< 0,05

[1] Na temelju mješovitog modela za ponovljena mjerenja (engl. *Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM), s fiksnim kategoričkim učincima statusa ATA, posjeta, interakcije liječenja po posjetu (engl. *treatment-by-visit*), interakcije početne vrijednosti po posjetu (engl. *baseline-by-visit*), dobi, spola i visine. Posjet je bio ponovljeno mjerenje. Intraindividualne pogreške bile su modelirane pomoću nestrukturirane varijanca-kovarijanca strukture. Prilagođena srednja vrijednost temeljila se na svim analiziranim bolesnicima u modelu (ne samo na bolesnicima s početnom vrijednošću i mjerenju u 52. tjednu).

Tablica 13: Godišnja stopa smanjenja FVC-a (izraženog kao % predviđene normalne vrijednosti) tijekom 52 tjedna

	Placebo	Ofev 150 mg dvaput dnevno
Broj analiziranih bolesnika	288	287
Stopa[1] (SE) smanjenja tijekom 52 tjedna	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Usporedba naspram placeba		
Razlika[1]		1,15
95 % CI		(0,09, 2,21)
p-vrijednost		< 0,05

[1] Na temelju regresije s nasumičnim koeficijentom i fiksnim kategoričkim učincima liječenja, statusa ATA, fiksnih kontinuiranih učinaka vremena, početnih vrijednosti FVC-a [izraženog kao % predviđene normalne vrijednosti] te uključujući interakcije liječenja po vremenu (engl. *treatment-by-time*) i početnih vrijednosti po vremenu (engl. *baseline-by-time*). Slučajni učinak je bio uključen za individualnu razinu početnih vrijednosti (engl. *intercept*) i vremena. Interindividualne pogreške bile su modelirane nestrukturiranom matricom varijance-kovarijance. Intraindividualna varijabilnost bila je modelirana pomoću matrice varijanca-komponente varijanca-kovarijanca

Promjena od početne vrijednosti na modificiranom Rodnanovom kožnom testu (mRSS) u 52. tjednu
Prilagođena srednja vrijednost apsolutne promjene od početne vrijednosti na mRSS-u u 52. tjednu u skupini liječenoj Ofevom (-2,17 (95 % CI -2,69; -1,65)) bila je usporediva s onom u skupini koja je primala placebo (-1,96 (95 % CI -2,48; -1,45)). Prilagođena srednja vrijednost razlike između terapijskih skupina iznosila je -0,21 (95 % CI -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Promjena od početne vrijednosti ukupnog rezultata na upitniku za procjenu respiratornih simptoma pod nazivom Saint George's Respiratory Questionnaire *(*SGRQ*) do 52. tjedna*
Prilagođena srednja vrijednost apsolutne promjene od početne vrijednosti ukupnog rezultata na SGRQ-u u 52. tjednu u skupini liječenoj Ofevom (0,81 (95 % CI -0,92; 2,55)) bila je usporediva s onom u skupini koja je primala placebo (-0,88 (95 % CI -2,58; 0,82)). Prilagođena srednja vrijednost razlike između liječenih skupina bila je 1,69 (95 % CI -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Analiza preživljenja
Smrtnost tijekom cijelog ispitivanja u skupini liječenoj Ofevom (N = 10; 3,5 %) bila je usporediva s onom u skupini koja je primala placebo (N = 9; 3,1 %). Analiza vremena do smrti tijekom cijelog ispitivanja rezultirala je vrijednošću HR od 1,16 (95 % CI 0,47; 2,84; p = 0,7535).

QT-interval
U ciljanom ispitivanju bolesnika s karcinomom bubrežnih stanica, zabilježena su mjerenja QT/QTc koja su pokazala da jednokratna peroralna doza od 200 mg nintedaniba kao i višekratne peroralne doze od 200 mg nintedaniba primjenjivane dvaput dnevno tijekom 15 dana nisu uzrokovale produljenje korigiranog QT-intervala (QTcF).

Pedijatrijska populacija

Klinički značajne, progresivne fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP) i intersticijska bolest pluća u sistemskoj sklerozi (IBP-SSc) u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina

Klinička sigurnost i djelotvornost Ofeva u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina s klinički značajnim fibrozirajućim intersticijskim bolestima pluća (IBP) ispitane su u eksplorativnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (InPedILD 1199.337).

Bolesnici su randomizirani u omjeru 2 : 1 u skupinu koja je primala Ofev dvaput dnevno (doze prilagođene prema tjelesnoj težini, uključujući primjenu kapsula od 25 mg) ili skupinu koja je primala odgovarajući placebo tijekom 24 tjedna, nakon čega je uslijedilo otvoreno liječenje nintedanibom varijabilnog trajanja. Bila je dopuštena primjena standardne skrbi koju je nadležni liječnik smatrao potrebnom prema kliničkim indikacijama.

Primarni ciljevi u ispitivanju InPedILD bili su procijeniti izloženost dozi i sigurnost primjene nintedaniba u djece i adolescenata s klinički značajnim fibrozirajućim IBP-om. Djelotvornost je procijenjena samo kao sekundarni cilj.

U ispitivanje InPedILD uključena su djeca i adolescenti u dobi od 6 do 17 godina s klinički značajnim fibrozirajućim IBP-om i FVC-om od najmanje 25 % predviđene vrijednosti. Bolesnici su bili klasificirani kao oboljeli od fibrozirajućeg IBP-a na temelju dokaza fibroze na dva HRCT snimanja (pri čemu je jedno HRCT snimanje provedeno u prethodnih 12 mjeseci) ili dokaza fibroze na biopsiji pluća i jednom HRCT snimanju provedenom u prethodnih 12 mjeseci.

Klinički značajna bolest bila je definirana kao Fan rezultat ≥ 3 ili dokumentirani dokaz kliničke progresije tijekom bilo kojeg vremenskog raspona. Dokaz kliničke progresije temeljio se na relativnom smanjenju postotka predviđenog FVC-a za ≥ 10 % , relativnom smanjenju postotka predviđenog FVC-a za 5 - – 10 % uz pogoršanje simptoma, pogoršanju fibroze na HRCT snimanju ili drugim mjerama za praćenje kliničkog pogoršanja koje se pripisuje progresivnoj plućnoj fibrozi (npr. povećana potreba za kisikom, smanjen difuzijski kapacitet), iako to nije bilo nužno za uključivanje bolesnika s Fan rezultatom od ≥ 3.

Ukupno je randomizirano 39 bolesnika (61,5 % žena). Početne značajke:
- dob 6 – 11 godina: 12 bolesnika; 12 – 17 godina: 27 bolesnika. Srednja vrijednost [standardna devijacija (SD)] dobi iznosila je 12,6 (3,3) godina
- srednja vrijednost (SD) tjelesne težine iznosila je 42,2 kg (17,8 kg); 6 – 11 godina: 26,6 kg (10,4 kg); 12 – 17 godina: 49,1 kg (16,0 kg)
- ukupna početna srednja z vrijednost indeksa tjelesne mase (ITM) za dob (SD) iznosila je -0,6 (1,8)
- ukupna srednja z vrijednost (SD) FVC-a na početku ispitivanja iznosila je -3,5 (1,9).

Najčešće pojedinačne dijagnoze u podlozi IBP-a uključenih bolesnika bile su:
- „nedostatak proteina surfaktanta“ (nintedanib: 26,9 %; placebo: 38,5 %)
- „sistemska skleroza“ (nintedanib: 15,4 %; placebo: 23,1 %)
- „pneumonitis izazvan toksičnim tvarima/zračenjem/lijekom“ (nintedanib: 11,5 %; placebo: 7,7 %)
- „kronični hipersenzitivni pneumonitis“ bio je zabilježen u 2 bolesnika (nintedanib: 7,7 %)
- preostale dijagnoze u podlozi IBP-a, svaka zabilježena u po 1 bolesnika, bile su:
  - fibroza nakon transplantacije hematopoetskih matičnih stanica

- juvenilni RA
- juvenilni idiopatski artritis
- dermatomiozitis (DM)
- deskvamacijski intersticijski pneumonitis
- influenca H1N1
- nejasno (kronična difuzna bolest pluća)
- Copa sindrom
- mutacija gena COPA
- nediferencirana bolest vezivnog tkiva
- postinfektivni obliterirajući bronhiolitis
- nespecificirani IBP
- idiopatski
- vaskulopatija povezana sa STING-om.

Rezultati primarnih mjera ishoda bili su:

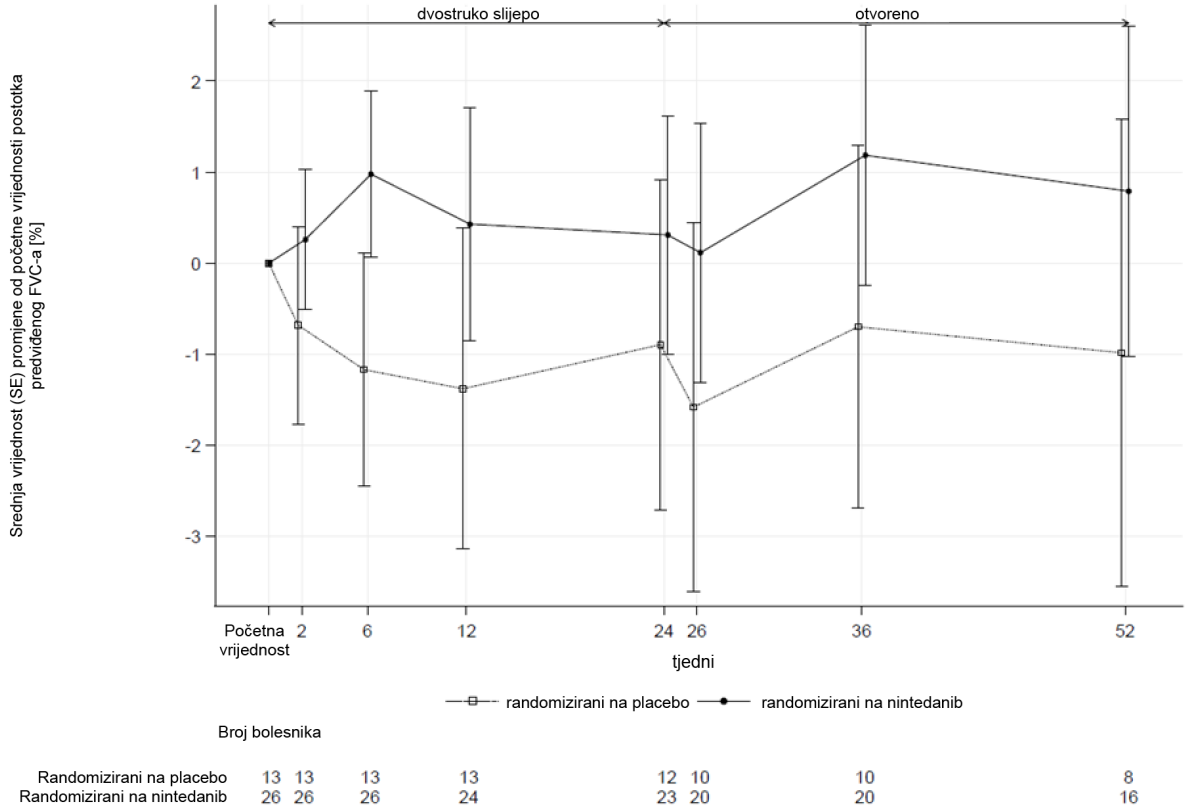
- **izloženost nintedanibu:**
  - izloženost nintedanibu opisana kao $AUC_{\tau,ss}$ na temelju uzorkovanja u stanju dinamičke ravnoteže bila je otprilike slična u djece i adolescenata i usporediva s vrijednošću $AUC_{\tau,ss}$ opaženom u odraslih (vidjeti dio 5.2)
- **štetni događaji nastali tijekom liječenja (24. tjedan):**
  - u skupini liječenoj nintedanibom 84,6 % bolesnika (6 – 11 godina: 75,0 %; 12 – 17 godina: 88,9 %)
  - u skupini koja je primala placebo 84,6 % bolesnika (6 – 11 godina: 100 %; 12 – 17 godina: 77,8 %).

Promjena od početne vrijednosti u postotku predviđenog forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) ispitana je kao sekundarna mjera ishoda djelotvornosti. Rezultati (slika 6):

- **u 24. tjednu:**
  - u skupini liječenoj nintedanibom: prilagođena srednja vrijednost promjene = 0,31 (95 % CI: -2,36; 2,98)
  - u skupini koja je primala placebo: prilagođena srednja vrijednost promjene = -0,89 (95 % CI: -4,61; 2,82)
  - razlika postotka predviđenog FVC-a iznosila je 1,21 (95 % CI: -3,40; 5,81) u korist nintedaniba.
- **u 52. tjednu:**
  - u skupini randomiziranoj na nintedanib: prilagođena srednja vrijednost promjene = 0,79 (95 % CI: -2,95; 4,53)
  - u skupini randomiziranoj na placebo: prilagođena srednja vrijednost promjene = -0,98 (95 % CI: -6,26; 4,30).

Za postotak predviđenog FVC-a kao mjeru ishoda i brojne druge eksplorativne mjere ishoda djelotvornosti primijećena je visoka varijabilnost u odgovoru na liječenje nintedanibom među pedijatrijskim bolesnicima.

Slika 6: Prilagođena srednja vrijednost (SE) apsolutne promjene od početne vrijednosti postotka predviđenog FVC-a tijekom 52 tjedna – skup podataka liječenih bolesnika*



* Nakon 24 tjedna liječenja svi su bolesnici primali nintedanib u otvorenom dijelu ispitivanja.

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ofev u svim podskupinama pedijatrijske populacije s IPF-om.
Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Ofev u pedijatrijskoj populaciji u dobi mlađoj od 6 godina s fibrozirajućim IBP-ima (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija
Nintedanib postiže maksimalne koncentracije u plazmi približno 2 - 4 h nakon peroralne primjene u obliku meke želatinske kapsule nakon obroka (raspon 0,5 - 8 h). Apsolutna bioraspoloživost doze od 100 mg u zdravih dobrovoljaca iznosila je 4,69 % (90 % CI: 3,615 - 6,078). Apsorpcija i bioraspoloživost smanjuju se učincima transportera i znatnim metabolizmom prvog prolaza. Izloženost nintedanibu povećala se proporcionalno dozi u rasponu doze od 50 do 450 mg jedanput dnevno i od 150 do 300 mg dvaput dnevno. Koncentracije u plazmi u stanju dinamičke ravnoteže postižu se najkasnije unutar jednog tjedna doziranja.

Nakon unosa hrane izloženost nintedanibu povećala se za približno 20 % u usporedbi s primjenom natašte (CI: 95,3 - 152,5 %), a apsorpcija je bila odgođena (medijan t_{max} natašte: 2,00 h; nakon obroka: 3,98 h).
Tijekom *in vitro* ispitivanja, miješanje nintedanib kapsula s malom količinom pirea od jabuke ili čokoladnog pudinga u trajanju do 15 minuta nije utjecalo na njihovu farmaceutsku kvalitetu. Kod dulje izloženosti kapsula kašastoj hrani opaženo je njihovo bubrenje i deformacija zbog upijanja vode u želatinsku ovojnicu kapsule. Stoga se ne očekuje da će uzimanje kapsula s kašastom hranom promijeniti klinički učinak ako se uzmu odmah.

Ispitivanje relativne bioraspoloživosti jedne doze nintedaniba primijenjenog na zdravim odraslim muškim ispitanicima u obliku jedne meke želatinske kapsule od 100 mg ili u obliku četiri meke želatinske kapsule od 25 mg pokazalo je sličnu bioraspoloživost u oba liječenja.

Distribucija
Nintedanib slijedi barem dvofaznu kinetiku dispozicije. Nakon intravenske infuzije opažen je veliki volumen distribucije (V_{ss}: 1050 l, 45,0 % gCV).

In vitro vezanje nintedaniba za proteine u ljudskoj plazmi bilo je visoko, uz 97,8 % vezane frakcije. Serumski albumin smatra se glavnim proteinom vezanja. Nintedanib je distribuiran pretežno u plazmi u omjeru krv/plazma od 0,869.

Biotransformacija
Dominantna metabolička reakcija za nintedanib je hidrolitičko cijepanje esterazama koje rezultira nastankom BIBF 1202 sa slobodnom kiselinskom skupinom. BIBF 1202 potom podliježe glukuronidaciji pomoću enzima uridin-5'-difosfo-glukuronil-transferaza (UGT), i to UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 i UGT 1A10, u BIBF 1202-glukuronid.

Samo je manji dio biotransformacije nintedaniba uključivao CYP metaboličke puteve, sa CYP 3A4 kao glavnim uključenim enzimom. Glavni metabolit ovisan o CYP-u nije se mogao detektirati u plazmi u ispitivanju ADME u ljudi. O CYP-u ovisan metabolizam u *in vitro* uvjetima bio je odgovoran za približno 5 % cijepanja u usporedbi s 25 % cijepanja estera. Nintedanib, BIBF 1202 i BIBF 1202-glukuronid nisu niti inhibirali niti inducirali CYP enzime u nekliničkim ispitivanjima. Stoga se ne očekuju interakcije lijekova, između nintedaniba i CYP supstrata, CYP inhibitora ili CYP induktora.

Eliminacija
Ukupni plazmatski klirens nakon intravenske infuzije bio je visok (CL: 1390 ml/min, 28,8 % gCV). Izlučivanje nepromijenjene djelatne tvari urinom unutar 48 h iznosilo je približno 0,05 % doze (31,5 % gCV) nakon peroralne i približno 1,4 % doze (24,2 % gCV) nakon intravenske primjene; bubrežni klirens iznosio je 20 ml/min (32,6 % gCV). Glavni put eliminacije radioaktivnosti vezane uz lijek nakon peroralne primjene [^{14}C] nintedaniba bio je izlučivanje stolicom / putem žuči (93,4 % doze, 2,61 % gCV). Doprinos bubrežnog izlučivanja ukupnom klirensu bio je nizak (0,649 % doze, 26,3 % gCV). Cjelokupno izlučivanje smatralo se potpunim (iznad 90 %) unutar 4 dana nakon doziranja. Terminalni poluvijek nintedaniba bio je između 10 i 15 sati (gCV % približno 50 %).

Linearnost/nelinearnost
Farmakokinetika (PK) nintedaniba može se smatrati linearnom u odnosu na vrijeme (tj. podaci o jednokratnoj dozi mogu se ekstrapolirati na podatke o višekratnim dozama). Nakupljanje nakon višekratnih primjena iznosilo je 1,04 puta za C_{max} i 1,38 puta za AUC_{τ}. Najniže koncentracije nintedaniba ostale su stabilne više od jedne godine.

Transport
Nintedanib je supstrat za P-gp. Za interakcijski potencijal nintedaniba s tim transporterom vidjeti dio 4.5. *In vitro* je pokazano da nintedanib nije niti supstrat niti inhibitor OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ili MRP-2. Nintedanib ujedno nije bio supstrat BCRP-a. Opažen je samo slab *in vitro* inhibitorni potencijal na proteine OCT-1, BCRP i P-gp, što se smatra od neznatnog kliničkog značaja. Isto se odnosi na nintedanib kao supstrat OCT-1.

Analiza populacijske farmakokinetike u posebnim skupinama bolesnika
Farmakokinetička svojstva nintedaniba bila su slična u zdravih dobrovoljaca, bolesnika s IPF-om, bolesnika s drugim kroničnim fibrozirajućim IBP-ima s progresivnim fenotipom, bolesnika s IBP-SSc-om i bolesnika s rakom. Na temelju rezultata analize populacijske farmakokinetike u bolesnika s IPF-om i karcinomom pluća nemalih stanica (engl. *non small cell lung cancer*, NSCLC) (N = 1191) i opisnih istraživanja, spol (korigiran za tjelesnu težinu), blago i umjereno oštećenje bubrega (procijenjeno prema klirensu kreatinina), konzumacija alkohola ili genotip P-gp-a nisu utjecali na izloženost nintedanibu. Analize populacijske farmakokinetike pokazale su umjerene učinke

na izloženost nintedanibu ovisno o dobi, tjelesnoj težini i rasi (vidjeti niže). Na temelju visoke interindividualne varijabilnosti u izloženosti, opaženi umjereni učinci ne smatraju se klinički značajnima (vidjeti dio 4.4).

Dob
Izloženost nintedanibu linearno se povećala s dobi. $AUC_{\tau,ss}$ se smanjio za 16 % u 45-godišnjeg bolesnika, a povećao za 13 % u 76-godišnjeg bolesnika u odnosu na bolesnika s medijanom dobi od 62 godine. Raspon dobi pokriven ovom analizom iznosio je 29 do 85 godina; približno 5 % populacije bilo je starije od 75 godina. Na temelju modela populacijske farmakokinetike, povećanje izloženosti nintedanibu od približno 20 - 25 % opaženo je u bolesnika u dobi ≥ 75 godina u usporedbi s bolesnicima mlađim od 65 godina.

Pedijatrijska populacija
Na temelju analize farmakokinetičkih podataka iz ispitivanja InPedILD (1199.337), peroralna primjena nintedaniba prema doznom algoritmu temeljenom na tjelesnoj težini rezultirala je izloženošću u rasponu opaženom u odraslih bolesnika. Opažene geometrijske sredine $AUC_{\tau,ss}$ (geometrijski koeficijent varijacije) izloženosti iznosile su 175 ng/ml·hr (85,1 %) i 167 ng/ml·hr (83,6 %) u 10 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina odnosno 23 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina. Analiza izloženosti i odgovora provedena na podacima iz ispitivanja InPedILD pokazala je odnos sličan maksimalnom učinku (engl. E_{max}) između izloženosti i postotka predviđenog FVC-a, kao i z vrijednosti FVC-a, čemu u prilog govore i podaci za odrasle. Za postotak predviđenog FVC-a, EC_{50} iznosio je 4,4 ng/ml (relativna standardna pogreška: 28,6 %), dok je za z vrijednost FVC-a EC_{50} iznosio 5,0 ng/ml (relativna standardna pogreška: 75,3 %).

Nintedanib nije ispitan u djece i adolescenata s oštećenjem funkcije jetre.
Modeliranje populacijske farmakokinetike pokazuje da bi u djece i adolescenata s fibrozirajućim IBP-om i blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh razred A) smanjenja preporučene doze (vidjeti dio 4.2) rezultirala izloženostima nintedanibu koje odgovaraju onima u odraslih bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh razred A) pri preporučenoj smanjenoj dozi za odraslu populaciju.

Tjelesna težina
Uočena je obrnuta povezanost između tjelesne težine i izloženosti nintedanibu. $AUC_{\tau,ss}$ se povećao za 25 % u bolesnika s 50 kg (5. percentila), a smanjio za 19 % u bolesnika sa 100 kg (95. percentila) u odnosu na bolesnika s medijanom težine od 71,5 kg.

Rasa
Srednja vrijednost izloženosti populacije nintedanibu bila je 33 - 50 % veća u kineskih, tajvanskih i indijskih bolesnika i 16 % veća u japanskih bolesnika, dok je 16 - 22 % niža bila u korejskih u usporedbi s bolesnicima bijele rase (korigirano prema tjelesnoj težini). Podaci o bolesnicima crne rase bili su vrlo ograničeni, ali u istom rasponu kao i podaci o bijelcima.

Oštećenje funkcije jetre
U ciljanom ispitivanju faze I jednokratne doze te u usporedbi sa zdravim osobama, izloženost nintedanibu na temelju C_{max} i AUC bila je 2,2 puta veća u dobrovoljaca s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh A; 90 % CI 1,3 - 3,7 za C_{max} odnosno 1,2 - 3,8 za AUC). U dobrovoljaca s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child Pugh B), izloženost je bila 7,6 puta veća na temelju C_{max} (90 % CI 4,4 - 13,2) odnosno 8,7 puta veća (90 % CI 5,7-13,1) na temelju AUC u usporedbi sa zdravim dobrovoljcima. Izloženost u osoba s teškim oštećenjem jetre (Child Pugh C) nije ispitana.

Istodobno liječenje pirfenidonom
U ciljanom farmakokinetičkom ispitivanju istraženo je istodobno liječenje nintedanibom s pirfenidonom u bolesnika s IPF-om. Skupina 1 primila je jednokratnu dozu od 150 mg nintedaniba prije i nakon titracije na 801 mg pirfenidona triput na dan u stanju dinamičke ravnoteže (n = 20 liječenih bolesnika). Skupina 2 liječena je pirfenidonom od 801 mg u stanju dinamičke ravnoteže triput na dan i toj se skupini odredio farmakokinetički profil prije i nakon najmanje 7 dana istodobnog liječenja nintedanibom 150 mg dvaput dnevno (N = 17 liječenih bolesnika). U skupini 1, omjeri prilagođenih geometrijskih sredina (90 %-tni interval pouzdanosti (CI)) iznosili su 93 %

(57 %-151 %) odnosno 96 % (70 %-131 %) za C_{max} i AUC_{0-tz} nintedaniba (n = 12 za intraindividualnu usporedbu). U skupini 2, omjeri prilagođenih geometrijskih sredina (90 % CI) bili su 97 % (86 %-110 %) odnosno 95 % (86 %-106 %) za $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ pirfenidona (n = 12 za intraindividualnu usporedbu).
Na temelju rezultata, nema dokaza da postoje značajne farmakokinetičke interakcije nintedaniba i pirfenidona kada se primjenjuju u kombinaciji (vidjeti dio 4.4).

Istodobno liječenje bosentanom
U ciljanom farmakokinetičkom ispitivanju u zdravih dobrovoljaca istraženo je istodobno liječenje Ofevom i bosentanom. Ispitanici su primili jednokratnu dozu od 150 mg Ofeva prije i nakon višekratne primjene bosentana u dozi od 125 mg dvaput dnevno u stanju dinamičke ravnoteže. Omjeri prilagođenih geometrijskih sredina (90 %-tni intervali pouzdanosti (CI)) iznosili su 103 % (86 %-124 %) odnosno 99 % (91 %-107 %) za C_{max} odnosno AUC_{0-tz} nintedaniba (n = 13), što je pokazalo da istodobna primjena nintedaniba s bosentanom nije promijenila farmakokinetiku nintedaniba.

Istodobno liječenje oralnim hormonskim kontraceptivima
U ciljanom farmakokinetičkom ispitivanju, bolesnice s IBP-SSc-om primile su jednokratnu dozu kombinacije 30 µg etinilestradiola i 150 µg levonorgestrela prije i poslije primjene 150 mg nintedaniba dvaput dnevno tijekom najmanje 10 dana. Omjeri prilagođenih geometrijskih sredina (90 %-tni intervali pouzdanosti (CI)) iznosili su 117 % (108 %-127 %; C_{max}) odnosno 101 % (93 %-111 %; AUC_{0-tz}) za etinilestradiol i 101 % (90 %-113 %; C_{max}) odnosno 96 % (91 %-102 %; AUC_{0-tz}) za levonorgestrel (n = 15), što je pokazalo da istodobna primjena nintedaniba nema značajan učinak na izloženost etinilestradiolu i levonorgestrelu u plazmi.

Odnos izloženost-odgovor
Analize izloženosti i odgovora u bolesnika s IPF-om i drugim kroničnim fibrozirajućim IBP-ima s progresivnim fenotipom pokazale su slabu povezanost između izloženosti nintedanibu u plazmi i povišenja vrijednosti ALT-a i/ili AST-a. Rizik od pojave proljeva bilo koje jačine možda bi se mogao bolje predvidjeti pomoću stvarno primijenjene doze, iako se izloženost lijeku u plazmi ne može isključiti kao čimbenik koji određuje rizik (vidjeti dio 4.4).
Za analize izloženosti i odgovora u pedijatrijskoj populaciji vidjeti odlomak o pedijatrijskoj populaciji.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Opća toksikologija
Ispitivanja toksičnosti jednokratne doze u štakora i miševa pokazala su da nintedanib ima nizak akutni toksični potencijal. U ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u mladih štakora bile su opažene ireverzibilne promjene cakline i dentina na sjekutićima koji su kontinuirano i brzo rasli, ali ne i na pretkutnjacima ili kutnjacima. Povrh toga, opaženo je zadebljanje epifiznih ploča tijekom faza koštanog rasta, ali ono je bilo reverzibilno nakon prekida primjene lijeka. Ove promjene poznate su kod drugih inhibitora receptora VEGFR-2 i mogu se smatrati učincima skupine.

Proljev i povraćanje praćeni smanjenim unosom hrane i gubitkom tjelesne težine opaženi su u ispitivanjima toksičnosti u neglodavaca.

Nije bilo dokaza o povećanju jetrenih enzima u štakora, pasa i *cynomolgus* majmuna. Blaga povećanja jetrenih enzima, koja nisu bila povezana s ozbiljnim štetnim učincima poput proljeva, opažena su samo u *rhesus* majmuna.

Reproduktivna toksičnost
U štakora su opaženi embriofetalna smrtnost i teratogeni učinci pri vrijednostima izloženosti nižim od izloženosti u ljudi pri MRHD-u od 150 mg dvaput dnevno. Učinci na razvoj aksijalnog skeleta i na razvoj velikih arterija također su bili zamijećeni pri supterapijskim razinama izloženosti.

U kunića su opaženi embriofetalna smrtnost i teratogeni učinci pri izloženosti približno 3 puta višoj od izloženosti pri MRHD-u, ali primijećeni su upitni učinci na embriofetalni razvoj aksijalnog skeleta i

srca već pri izloženosti ispod one pri MRHD-u od 150 mg dvaput dnevno.

U ispitivanjima pre- i postnatalnog razvoja na štakorima, opaženi su učinci na pre- i postnatalni razvoj pri izloženosti ispod one pri MRHD-u.

Ispitivanje muške plodnosti i ranog embrionalnog razvoja do implantacije u štakora nije otkrilo učinke na muški reproduktivni sustav i mušku plodnost.

U štakora, male količine radioaktivno obilježenog nintedaniba i/ili njegovih metabolita izlučile su se u mlijeko (≤ 0,5 % primijenjene doze).

U 2-godišnjim ispitivanjima kancerogenosti na miševima i štakorima nije bilo dokaza o kancerogenom potencijalu nintedaniba.

Ispitivanja genotoksičnosti nisu pokazala da nintedanib ima mutageni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule
trigliceridi srednje duljine lanca
tvrda mast
lecitin (soja) (E322)

Ovojnica kapsule
želatina
glicerol (85 %)
titanijev dioksid (E171)
željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

Ofev 25 mg meke kapsule
4 godine

Ofev 100 i 150 mg meke kapsule
3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blister
Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Bočica
Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Ofev 25 mg meke kapsule
Ofev 25 mg meke kapsule dostupne su u sljedećim veličinama pakiranja:

- 60 × 1 mekih kapsula u aluminij/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama
- 60 mekih kapsula u HDPE (plastičnoj) bočici s navojnim zatvaračem
- 120 mekih kapsula u HDPE (plastičnoj) bočici s navojnim zatvaračem
- 180 mekih kapsula u HDPE (plastičnoj) bočici s navojnim zatvaračem

Ofev 100 mg meke kapsule
Ofev 100 mg meke kapsule dostupne su u sljedećim veličinama pakiranja:
- 30 × 1 mekih kapsula u aluminij/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama
- 60 × 1 mekih kapsula u aluminij/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama

Ofev 150 mg meke kapsule
Ofev 150 mg meke kapsule dostupne su u sljedećim veličinama pakiranja:
- 30 × 1 mekih kapsula u aluminij/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama
- 60 × 1 mekih kapsula u aluminij/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

U slučaju dodira sa sadržajem kapsule, ruke je potrebno odmah oprati obilnom količinom vode (vidjeti dio 4.2).
Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Ofev 25 mg meke kapsule
EU/1/14/979/009
EU/1/14/979/010
EU/1/14/979/011
EU/1/14/979/012

Ofev 100 mg meke kapsule
EU/1/14/979/001
EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg meke kapsule
EU/1/14/979/003
EU/1/14/979/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. siječnja 2015.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. rujna 2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:
- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA BLISTER 25 mg

1. NAZIV LIJEKA

Ofev 25 mg meke kapsule
nintedanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 25 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin. Za daljnje informacije pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meke kapsule

60 × 1 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/14/979/009

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ofev 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA BOČICU 25 mg

1. NAZIV LIJEKA

Ofev 25 mg meke kapsule
nintedanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 25 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin. Za daljnje informacije pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meke kapsule

60 mekih kapsula
120 mekih kapsula
180 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ofev 25 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA BLISTER 100 mg

1. NAZIV LIJEKA

Ofev 100 mg meke kapsule
nintedanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 100 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin. Za daljnje informacije pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meke kapsule

30 × 1 mekih kapsula
60 × 1 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ofev 100 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA BLISTER 150 mg

1. NAZIV LIJEKA

Ofev 150 mg meke kapsule
nintedanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 150 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin. Za daljnje informacije pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meke kapsule

30 × 1 mekih kapsula
60 × 1 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Ofev 150 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER 25 mg

1. NAZIV LIJEKA

Ofev 25 mg kapsule
nintedanib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati prije uporabe.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER 100 mg

1. NAZIV LIJEKA

Ofev 100 mg kapsule
nintedanib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati prije uporabe.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER 150 mg

1. NAZIV LIJEKA

Ofev 150 mg kapsule
nintedanib

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Boehringer Ingelheim (logo)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

Ne otvarati prije uporabe.

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA ZA BOČICU 25 mg

1. NAZIV LIJEKA

Ofev 25 mg meke kapsule
nintedanib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna kapsula sadrži 25 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži sojin lecitin. Za daljnje informacije pogledati uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meke kapsule

60 mekih kapsula
120 mekih kapsula
180 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ofev 25 mg meke kapsule
nintedanib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ofev i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ofev
3. Kako uzimati Ofev
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ofev
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ofev i za što se koristi

Ofev sadrži djelatnu tvar nintedanib, lijek koji pripada klasi takozvanih inhibitora tirozin-kinaze i koristi se za liječenje sljedećih bolesti:

Idiopatska plućna fibroza (IPF) u odraslih
IPF je stanje u kojem tkivo u plućima s vremenom postaje zadebljalo i kruto te se na njemu stvaraju ožiljci. Stvaranje ožiljaka posljedično smanjuje sposobnost prijenosa kisika iz pluća u krvotok, a duboko disanje postaje otežano. Ofev pomaže smanjiti nastanak daljnjih ožiljaka i pojavu krutosti pluća.

Druge kronične fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP) s progresivnim fenotipom u odraslih
Osim IPF-a, postoje i druga stanja u kojima tkivo pluća s vremenom postaje zadebljalo, kruto te se na njemu stvaraju ožiljci (plućna fibroza), a opisano se stanje pogoršava (progresivan fenotip). Primjeri takvih stanja su hipersenzitivni pneumonitis, autoimuni IBP (npr. IBP povezan s reumatoidnim artritisom), idiopatska nespecifična intersticijska upala pluća, neklasificirana idiopatska intersticijska upala pluća i drugi IBP-ovi. Ofev pomaže smanjiti daljnje stvaranje ožiljaka i pojavu krutosti pluća.

Klinički značajna, progresivna fibrozirajuća intersticijska bolesti pluća (IBP) u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina
U bolesnika s dječjom intersticijskom plućnom bolešću (djIBP) može se pojaviti plućna fibroza. U tom slučaju plućno tkivo u djece i adolescenata s vremenom postaje zadebljalo i kruto te se na njemu stvaraju ožiljci. Ofev pomaže smanjiti daljnje stvaranje ožiljaka i pojavu krutosti pluća.

Intersticijska bolest pluća u sistemskoj sklerozi (IBP-SSc) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina
Sistemska skleroza (SSc), također poznata i kao sklerodermija (i juvenilna sistemska skleroza u djece i adolescenata), rijetka je kronična autoimuna bolest koja zahvaća vezivno tkivo u mnogim dijelovima tijela. SSc uzrokuje fibrozu (nastanak ožiljaka i otvrdnuća) kože i drugih unutarnjih organa poput pluća. Kada fibroza zahvati pluća, to se zove intersticijska bolest pluća (IBP), pa se stanje stoga zove IBP-SSc. Fibroza u plućima smanjuje sposobnost prijenosa kisika u krvotok i kapacitet disanja je smanjen. Ofev pomaže smanjiti daljnje stvaranje ožiljaka i otvrdnuća pluća.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ofev

Nemojte uzimati Ofev
- ako ste trudni
- ako ste alergični na nintedanib, kikiriki ili soju, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Ofev:
- ako imate ili ste imali probleme s jetrom
- ako imate ili ste imali probleme s bubrezima ili ako Vam je u mokraći otkrivena povećana količina proteina
- ako imate ili ste imali probleme s krvarenjem
- ako uzimate lijekove za razrjeđivanje krvi (poput varfarina, fenprokumona ili heparina) radi sprječavanja zgrušavanja krvi
- ako uzimate pirfenidon, jer to može povećati rizik za dobivanje proljeva, mučnine, povraćanja ili problema s jetrom
- ako imate ili ste imali probleme sa srcem (na primjer srčani udar)
- ako ste nedavno imali kirurški zahvat. Nintedanib može utjecati na način cijeljenja rana. Stoga će se liječenje Ofevom u pravilu privremeno prekinuti ako idete na operaciju. Liječnik će odlučiti kada ćete nastaviti liječenje ovim lijekom.
- ako imate visok krvni tlak
- ako imate neuobičajeno visoki krvni tlak u krvnim žilama pluća (plućnu hipertenziju)
- ako imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile.

Na temelju ovih informacija liječnik može odlučiti da Vam napravi krvne pretrage, primjerice da provjeri funkciju jetre. Liječnik će Vam objasniti rezultate ovih pretraga i odlučiti možete li primati Ofev.

Tijekom uzimanja ovog lijeka odmah obavijestite svog liječnika,
- ako dobijete proljev. Rano liječenje proljeva je važno (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“).
- ako povraćate ili osjećate mučninu
- ako imate neobjašnjene simptome poput žute boje kože ili bjeloočnica (žutica), tamne ili smeđe (boje čaja) mokraće, boli na gornjoj desnoj strani u području trbuha (abdomena), lakšeg nastanka krvarenja ili stvaranja modrica od uobičajenog ili se osjećate umorno. To mogu biti simptomi ozbiljnih problema s jetrom.
- ako imate jaku bol u trbuhu, vrućicu, zimicu, mučninu, povraćanje, tvrdi ili naduti trbuh, jer bi to mogli biti simptomi pucanja stijenke crijeva („gastrointestinalna perforacija“). Također obavijestite svog liječnika ako ste u prošlosti imali peptički ulkus ili divertikularnu bolest, ili ako se istodobno liječite protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovima) (primjenjuju se za ublažavanje boli i oticanja) ili steroidima (primjenjuju se kod upale i alergija), jer to može povećati ovaj rizik
- ako imate kombinaciju jake boli ili grčeva u trbuhu, crvene krvi u stolici ili proljeva, jer to mogu biti simptomi upale crijeva uslijed neodgovarajuće opskrbe krvlju
- ako primijetite bol, oticanje, crvenilo i toplinu udova, jer bi to mogli biti simptomi nastanka krvnog ugruška u nekoj od vena (vrsta krvnih žila)
- ako imate pritisak ili bol u prsnom košu, tipično na lijevoj strani tijela, bol u vratu, čeljusti, ramenu ili ruci, ubrzane otkucaje srca, nedostatak zraka, mučninu i povraćanje, jer to mogu biti simptomi srčanog udara
- ako imate bilo kakvo veće krvarenje
- ako Vam se pojave modrice, krvarenje, vrućica, umor i smetenost. To može biti znak oštećenja krvnih žila poznatog kao trombotska mikroangiopatija (TMA);
- ako imate simptome kao što su glavobolja, promjene u vidu, smetenost, napadaji ili druge neurološke smetnje, kao što je slabost u ruci ili nozi, uz visoki krvni tlak ili bez visokog krvnog tlaka. To bi mogli biti simptomi moždanog poremećaja koji se naziva sindrom posteriorne

reverzibilne encefalopatije (PRES).

Djeca i adolescenti
Djeca mlađa od 6 godina ne smiju uzimati Ofev.
Liječnik Vam može redovito provoditi stomatološke preglede najmanje svakih 6 mjeseci sve do završetka razvoja zubiju i godišnje pratiti Vaš rast (slikovne pretrage kostiju) dok uzimate ovaj lijek.

Drugi lijekovi i Ofev
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i lijekove dobivene bez recepta.

Ofev može imati interakcije s nekim drugim lijekovima. Navedeni lijekovi primjeri su lijekova koji mogu povećati razine nintedaniba u krvi te stoga mogu povećati rizik od nuspojava (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“):
- lijek koji se koristi za liječenje gljivičnih infekcija (ketokonazol)
- lijek koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija (eritromicin)
- lijek koji djeluje na imunosni sustav (ciklosporin).

Navedeni lijekovi primjeri su lijekova koji mogu sniziti razine nintedaniba u krvi i stoga mogu dovesti do smanjenja učinkovitosti Ofeva:
- antibiotik koji se koristi za liječenje tuberkuloze (rifampicin)
- lijekovi za liječenje napadaja (karbamazepin, fenitoin)
- biljni lijek za liječenje depresije (gospina trava).

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća
Ne uzimajte ovaj lijek tijekom trudnoće, jer može naškoditi nerođenom djetetu i uzrokovati urođene mane.

Prije započinjanja liječenja Ofevom morate napraviti test na trudnoću kako biste bili sigurni da niste trudni. Obratite se svom liječniku.

Kontracepcija
- Žene reproduktivne dobi moraju na početku uzimanja Ofeva, za vrijeme uzimanja Ofeva i najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja upotrebljavati visokoučinkovitu metodu kontracepcije radi sprječavanja trudnoće.
- Sa svojim liječnikom morate razgovarati o najprikladnijim metodama kontracepcije za Vas.
- Povraćanje i/ili proljev ili druga probavna stanja mogu utjecati na apsorpciju oralnih hormonskih kontraceptiva, kao što su kontracepcijske tablete, i smanjiti njihovu učinkovitost. Stoga, ako imate ovakve tegobe, obratite se liječniku kako biste odabrali drugu, prikladniju metodu kontracepcije.
- Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni tijekom liječenja Ofevom.

Dojenje
Nemojte dojiti tijekom liječenja Ofevom jer može postojati rizik od štetnog učinka za dojenče.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ofev može u manjoj mjeri utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ne smijete upravljati vozilima i strojevima ako osjećate mučninu.

Ofev sadrži sojin lecitin.
Ako ste alergični na soju ili kikiriki, nemojte uzimati ovaj lijek (pogledajte dio 2 „Nemojte uzimati Ofev“).

3. Kako uzimati Ofev

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kapsule uzimajte dvaput dnevno u razmaku od približno 12 sati otprilike u isto vrijeme svakog dana, primjerice jednu kapsulu ujutro i jednu kapsulu navečer. To osigurava održavanje stalne količine nintedaniba u krvotoku. Progutajte cijelu kapsulu s vodom i nemojte je žvakati. Preporučeno je kapsule uzeti s hranom, tj. tijekom ili neposredno prije ili nakon obroka. Nemojte otvarati ili drobiti kapsulu (pogledajte dio 5 „Kako čuvati Ofev“).
Radi lakšeg gutanja kapsula, možete ih uzeti s malom količinom (jedna puna čajna žličica) meke hrane, hladne ili sobne temperature, poput pirea od jabuke ili čokoladnog pudinga. Kapsulu progutajte odmah, bez žvakanja, tako da ostane cijela.

Odrasli
Preporučena doza je jedna kapsula od 150 mg dvaput dnevno (ukupno 300 mg dnevno).
Ne uzimajte više od preporučene doze koja iznosi dvije Ofev 150 mg kapsule dnevno.

Ako ne podnosite preporučenu dozu od dvije Ofev 150 mg kapsule dnevno (pogledajte moguće nuspojave u dijelu 4), liječnik Vam može smanjiti dnevnu dozu lijeka Ofev. Ne smanjujte dozu i ne prekidajte liječenje sami bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Liječnik Vam može smanjiti preporučenu dozu na 100 mg dva puta dnevno (ukupno 200 mg dnevno). U tom slučaju liječnik će Vam propisati liječenje Ofev 100 mg kapsulama. Ako Vam je dnevna doza smanjena na 200 mg dnevno, ne uzimajte više od preporučene doze od dvije Ofev 100 mg kapsule dnevno.

Primjena u djece i adolescenata
Preporučena doza ovisi o tjelesnoj težini bolesnika.
Obavijestite liječnika ako bolesniku u bilo kojem trenutku tijekom liječenja tjelesna težina bude manja od 13,5 kg.
Obavijestite liječnika ako imate tegoba s jetrom.
Liječnik će odrediti točnu dozu. Liječnik može prilagoditi dozu s trajanjem liječenja.
Ako ne podnosite preporučenu dnevnu dozu Ofev kapsula (pogledajte moguće nuspojave u dijelu 4), liječnik Vam može smanjiti dnevnu dozu lijeka Ofev.
Nemojte sami smanjivati dozu niti prekidati liječenje a da prethodno o tome niste razgovarali s liječnikom.

Doziranje kapsula Ofev na temelju tjelesne težine u djece i adolescenata

Raspon tjelesne težine u kilogramima (kg)	**Doza lijeka Ofev u miligramima (mg)**
13,5 – 22,9 kg	50 mg (dvije kapsule od 25 mg) dvaput dnevno
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tri kapsule od 25 mg) dvaput dnevno
33,5 – 57,4 kg	100 mg (jedna kapsula od 100 mg ili četiri kapsule od 25 mg) dvaput dnevno
57,5 kg i više	150 mg (jedna kapsula od 150 mg ili šest kapsula od 25 mg) dvaput dnevno

Ako uzmete više Ofeva nego što ste trebali
Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Ofev
Nemojte uzeti dvije kapsule odjednom ako ste zaboravili uzeti prethodnu dozu. Sljedeću dozu Ofeva morate uzeti u uobičajeno vrijeme prema predviđenom rasporedu koji Vam je preporučio liječnik ili ljekarnik.

Ako prestanete uzimati Ofev
Nemojte prestati uzimati Ofev bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom. Važno je da uzimate ovaj lijek svakog dana sve dok Vam ga liječnik propisuje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Morate obratiti posebnu pažnju ako dobijete sljedeće nuspojave tijekom liječenja Ofevom:

Proljev *(vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba):*
Proljev može dovesti do dehidracije: gubitka tekućine i važnih soli (elektrolita, poput natrija ili kalija) iz tijela. Pri prvim znakovima proljeva, pijte puno tekućine i odmah se obratite svom liječniku. Što prije započnite odgovarajuće liječenje protiv proljeva, npr. loperamidom.

Tijekom liječenja ovim lijekom opažene su i sljedeće nuspojave.
Obratite se svom liječniku ako primijetite bilo koju nuspojavu.

Idiopatska plućna fibroza (IPF)

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- mučnina
- bol u trbuhu
- odstupanja u nalazima jetrenih testova

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- povraćanje
- gubitak teka
- gubitak tjelesne težine
- krvarenje
- osip
- glavobolja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- upala gušterače
- upala debelog crijeva
- ozbiljne tegobe s jetrom
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- žutica, to jest žuta boja kože i bjeloočnica zbog visokih vrijednosti bilirubina
- svrbež
- srčani udar
- gubitak kose (alopecija)
- povećana količina proteina u mokraći (proteinurija)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- zatajenje bubrega
- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije

arterije)
- moždani poremećaj sa simptomima kao što su glavobolja, promjene u vidu, smetenost, napadaji ili druge neurološke smetnje, kao što je slabost u ruci ili nozi, uz visoki krvni tlak ili bez visokog krvnog tlaka (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Druge kronične fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP) s progresivnim fenotipom

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- mučnina
- povraćanje
- gubitak teka
- bol u trbuhu
- odstupanja u nalazima jetrenih testova

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- gubitak tjelesne težine
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- krvarenje
- ozbiljne tegobe s jetrom
- osip
- glavobolja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- upala gušterače
- upala debelog crijeva
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- žutica, to jest žuta boja kože i bjeloočnica zbog visokih vrijednosti bilirubina
- svrbež
- srčani udar
- gubitak kose (alopecija)
- povećana količina proteina u mokraći (proteinurija)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- zatajenje bubrega
- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije)
- moždani poremećaj sa simptomima kao što su glavobolja, promjene u vidu, smetenost, napadaji ili druge neurološke smetnje, kao što je slabost u ruci ili nozi, uz visoki krvni tlak ili bez visokog krvnog tlaka (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Intersticijska bolest pluća u sistemskoj sklerozi (IBP-SSc)

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- mučnina
- povraćanje
- bol u trbuhu
- odstupanja u nalazima jetrenih testova

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- krvarenje
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- gubitak teka
- gubitak tjelesne težine
- glavobolja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- upala debelog crijeva

- ozbiljne tegobe s jetrom
- zatajenje bubrega
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- osip
- svrbež

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- srčani udar
- upala gušterače
- žutica, to jest žuta boja kože i bjeloočnica zbog visokih vrijednosti bilirubina
- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije)
- gubitak kose (alopecija)
- povećana količina proteina u mokraći (proteinurija)
- moždani poremećaj sa simptomima kao što su glavobolja, promjene u vidu, smetenost, napadaji ili druge neurološke smetnje, kao što je slabost u ruci ili nozi, uz visoki krvni tlak ili bez visokog krvnog tlaka (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP) u djece i adolescenata

Nuspojave u djece i adolescenata slične su onima u odraslih bolesnika.
Ako dobijete ikakvu nuspojavu, obratite se liječniku.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ofev

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, blisteru ili bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Blister: Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Bočica: Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je blister, koji sadrži kapsule, otvoren ili da je kapsula slomljena.
Ako ste došli u dodir sa sadržajem kapsule, odmah operite ruke obilnom količinom vode (pogledajte dio 3 „Kako uzimati Ofev“).

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ofev sadrži
- Djelatna tvar je nintedanib. Jedna kapsula sadrži 25 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).
- Drugi sastojci su:
  Punjenje kapsule: triglyceridi, srednje duljine lanca, tvrda mast, sojin lecitin (E322) (pogledajte dio 2 „Nemojte uzimati Ofev“)

Ovojnica kapsule: želatina, glicerol (85 %), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172)

Kako Ofev izgleda i sadržaj pakiranja
Ofev 25 mg kapsule su neprozirne, ovalne, meke želatinske kapsule (pribl. 8 × 5 mm) narančaste boje, koje na jednoj strani imaju oznaku „25“.

Dostupne su četiri veličine pakiranja kapsula Ofev 25 mg:
- 60 × 1 mekih kapsula u aluminij/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama
- 60 mekih kapsula u plastičnoj bočici s navojnim zatvaračem
- 120 mekih kapsula u plastičnoj bočici s navojnim zatvaračem
- 180 mekih kapsula u plastičnoj bočici s navojnim zatvaračem

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 A.E.
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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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 A/S NUF
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 Bucureşti
Tel: +40 21 302 2800

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

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ofev 100 mg meke kapsule
nintedanib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ofev i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ofev
3. Kako uzimati Ofev
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ofev
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ofev i za što se koristi

Ofev sadrži djelatnu tvar nintedanib, lijek koji pripada klasi takozvanih inhibitora tirozin-kinaze i koristi se za liječenje sljedećih bolesti:

Idiopatska plućna fibroza (IPF) u odraslih
IPF je stanje u kojem tkivo u plućima s vremenom postaje zadebljalo i kruto te se na njemu stvaraju ožiljci. Stvaranje ožiljaka posljedično smanjuje sposobnost prijenosa kisika iz pluća u krvotok, a duboko disanje postaje otežano. Ofev pomaže smanjiti nastanak daljnjih ožiljaka i pojavu krutosti pluća.

Druge kronične fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP) s progresivnim fenotipom u odraslih
Osim IPF-a, postoje i druga stanja u kojima tkivo pluća s vremenom postaje zadebljalo, kruto te se na njemu stvaraju ožiljci (plućna fibroza), a opisano se stanje pogoršava (progresivan fenotip). Primjeri takvih stanja su hipersenzitivni pneumonitis, autoimuni IBP (npr. IBP povezan s reumatoidnim artritisom), idiopatska nespecifična intersticijska upala pluća, neklasificirana idiopatska intersticijska upala pluća i drugi IBP-ovi. Ofev pomaže smanjiti daljnje stvaranje ožiljaka i pojavu krutosti pluća.

Klinički značajna, progresivna fibrozirajuća intersticijska bolesti pluća (IBP) u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina
U bolesnika s dječjom intersticijskom plućnom bolešću (djIBP) može se pojaviti plućna fibroza. U tom slučaju plućno tkivo u djece i adolescenata s vremenom postaje zadebljalo i kruto te se na njemu stvaraju ožiljci. Ofev pomaže smanjiti daljnje stvaranje ožiljaka i pojavu krutosti pluća.

Intersticijska bolest pluća u sistemskoj sklerozi (IBP-SSc) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina
Sistemska skleroza (SSc), također poznata i kao sklerodermija (i juvenilna sistemska sklerozau djece i adolescenata), rijetka je kronična autoimuna bolest koja zahvaća vezivno tkivo u mnogim dijelovima tijela. SSc uzrokuje fibrozu (nastanak ožiljaka i otvrdnuća) kože i drugih unutarnjih organa poput pluća. Kada fibroza zahvati pluća, to se zove intersticijska bolest pluća (IBP), pa se stanje stoga zove IBP-SSc. Fibroza u plućima smanjuje sposobnost prijenosa kisika u krvotok i kapacitet disanja je smanjen. Ofev pomaže smanjiti daljnje stvaranje ožiljaka i otvrdnuća pluća.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ofev

Nemojte uzimati Ofev
- ako ste trudni
- ako ste alergični na nintedanib, kikiriki ili soju, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Ofev:
- ako imate ili ste imali probleme s jetrom
- ako imate ili ste imali probleme s bubrezima ili ako Vam je u mokraći otkrivena povećana količina proteina
- ako imate ili ste imali probleme s krvarenjem
- ako uzimate lijekove za razrjeđivanje krvi (poput varfarina, fenprokumona ili heparina) radi sprječavanja zgrušavanja krvi
- ako uzimate pirfenidon, jer to može povećati rizik za dobivanje proljeva, mučnine, povraćanja ili problema s jetrom
- ako imate ili ste imali probleme sa srcem (na primjer srčani udar)
- ako ste nedavno imali kirurški zahvat. Nintedanib može utjecati na način cijeljenja rana. Stoga će se liječenje Ofevom u pravilu privremeno prekinuti ako idete na operaciju. Liječnik će odlučiti kada ćete nastaviti liječenje ovim lijekom.
- ako imate visok krvni tlak
- ako imate neuobičajeno visoki krvni tlak u krvnim žilama pluća (plućnu hipertenziju)
- ako imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile.

Na temelju ovih informacija liječnik može odlučiti da Vam napravi krvne pretrage, primjerice da provjeri funkciju jetre. Liječnik će Vam objasniti rezultate ovih pretraga i odlučiti možete li primati Ofev.

Tijekom uzimanja ovog lijeka odmah obavijestite svog liječnika,
- ako dobijete proljev. Rano liječenje proljeva je važno (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“).
- ako povraćate ili osjećate mučninu
- ako imate neobjašnjene simptome poput žute boje kože ili bjeloočnica (žutica), tamne ili smeđe (boje čaja) mokraće, boli na gornjoj desnoj strani u području trbuha (abdomena), lakšeg nastanka krvarenja ili stvaranja modrica od uobičajenog ili se osjećate umorno. To mogu biti simptomi ozbiljnih problema s jetrom.
- ako imate jaku bol u trbuhu, vrućicu, zimicu, mučninu, povraćanje, tvrdi ili naduti trbuh, jer bi to mogli biti simptomi pucanja stijenke crijeva („gastrointestinalna perforacija“). Također obavijestite svog liječnika ako ste u prošlosti imali peptički ulkus ili divertikularnu bolest, ili ako se istodobno liječite protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovima) (primjenjuju se za ublažavanje boli i oticanja) ili steroidima (primjenjuju se kod upale i alergija), jer to može povećati ovaj rizik
- ako imate kombinaciju jake boli ili grčeva u trbuhu, crvene krvi u stolici ili proljeva, jer to mogu biti simptomi upale crijeva uslijed neodgovarajuće opskrbe krvlju
- ako primijetite bol, oticanje, crvenilo i toplinu udova, jer bi to mogli biti simptomi nastanka krvnog ugruška u nekoj od vena (vrsta krvnih žila)
- ako imate pritisak ili bol u prsnom košu, tipično na lijevoj strani tijela, bol u vratu, čeljusti, ramenu ili ruci, ubrzane otkucaje srca, nedostatak zraka, mučninu i povraćanje, jer to mogu biti simptomi srčanog udara
- ako imate bilo kakvo veće krvarenje
- ako Vam se pojave modrice, krvarenje, vrućica, umor i smetenost. To može biti znak oštećenja krvnih žila poznatog kao trombotska mikroangiopatija (TMA);
- ako imate simptome kao što su glavobolja, promjene u vidu, smetenost, napadaji ili druge neurološke smetnje, kao što je slabost u ruci ili nozi, uz visoki krvni tlak ili bez visokog krvnog tlaka. To bi mogli biti simptomi moždanog poremećaja koji se naziva sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES).

Djeca i adolescenti
Djeca mlađa od 6 godina ne smiju uzimati Ofev.
Liječnik Vam može redovito provoditi stomatološke preglede najmanje svakih 6 mjeseci sve do završetka razvoja zuba i godišnje pratiti Vaš rast (slikovne pretrage kostiju) dok uzimate ovaj lijek.

Drugi lijekovi i Ofev
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i lijekove dobivene bez recepta.

Ofev može imati interakcije s nekim drugim lijekovima. Navedeni lijekovi primjeri su lijekova koji mogu povećati razine nintedaniba u krvi te stoga mogu povećati rizik od nuspojava (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“):
- lijek koji se koristi za liječenje gljivičnih infekcija (ketokonazol)
- lijek koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija (eritromicin)
- lijek koji djeluje na imunosni sustav (ciklosporin).

Navedeni lijekovi primjeri su lijekova koji mogu sniziti razine nintedaniba u krvi i stoga mogu dovesti do smanjenja učinkovitosti Ofeva:
- antibiotik koji se koristi za liječenje tuberkuloze (rifampicin)
- lijekovi za liječenje napadaja (karbamazepin, fenitoin)
- biljni lijek za liječenje depresije (gospina trava).

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća
Ne uzimajte ovaj lijek tijekom trudnoće, jer može naškoditi nerođenom djetetu i uzrokovati urođene mane.

Prije započinjanja liječenja Ofevom morate napraviti test na trudnoću kako biste bili sigurni da niste trudni. Obratite se svom liječniku.

Kontracepcija
- Žene reproduktivne dobi moraju na početku uzimanja Ofeva, za vrijeme uzimanja Ofeva i najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja upotrebljavati visokoučinkovitu metodu kontracepcije radi sprječavanja trudnoće.
- Sa svojim liječnikom morate razgovarati o najprikladnijim metodama kontracepcije za Vas.
- Povraćanje i/ili proljev ili druga probavna stanja mogu utjecati na apsorpciju oralnih hormonskih kontraceptiva, kao što su kontracepcijske tablete, i smanjiti njihovu učinkovitost. Stoga, ako imate ovakve tegobe, obratite se liječniku kako biste odabrali drugu, prikladniju metodu kontracepcije.
- Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni tijekom liječenja Ofevom.

Dojenje
Nemojte dojiti tijekom liječenja Ofevom jer može postojati rizik od štetnog učinka za dojenče.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ofev može u manjoj mjeri utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ne smijete upravljati vozilima i strojevima ako osjećate mučninu.

Ofev sadrži sojin lecitin.
Ako ste alergični na soju ili kikiriki, nemojte uzimati ovaj lijek (pogledajte dio 2 „Nemojte uzimati Ofev“).

3. Kako uzimati Ofev

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kapsule uzimajte dvaput dnevno u razmaku od približno 12 sati otprilike u isto vrijeme svakog dana, primjerice jednu kapsulu ujutro i jednu kapsulu navečer. To osigurava održavanje stalne količine nintedaniba u krvotoku. Progutajte cijelu kapsulu s vodom i nemojte je žvakati. Preporučeno je kapsule uzeti s hranom, tj. tijekom ili neposredno prije ili nakon obroka. Nemojte otvarati ili drobiti kapsulu (pogledajte dio 5 „Kako čuvati Ofev“).
Radi lakšeg gutanja kapsula, možete ih uzeti s malom količinom (jedna čajna žličica) meke hrane, hladne ili sobne temperature, poput pirea od jabuke ili čokoladnog pudinga. Kapsulu progutajte odmah, bez žvakanja, tako da ostane cijela.

Odrasli
Preporučena doza je jedna kapsula od 100 mg dvaput dnevno (ukupno 200 mg dnevno).
Ne uzimajte više od preporučene doze koja iznosi dvije Ofev 100 mg kapsule dnevno.

Ako ne podnosite preporučenu dozu od dvije Ofev 100 mg kapsule dnevno (pogledajte moguće nuspojave u dijelu 4), liječnik Vam može savjetovati prekid primjene ovog lijeka. Ne smanjujte dozu i ne prekidajte liječenje sami bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Primjena u djece i adolescenata
Preporučena doza ovisi o tjelesnoj težini bolesnika.
Obavijestite liječnika ako bolesniku u bilo kojem trenutku tijekom liječenja tjelesna težina bude manja od 13,5 kg.
Obavijestite liječnika ako imate tegoba s jetrom.
Liječnik će odrediti točnu dozu. Liječnik može prilagoditi dozu u tijeku liječenja.
Ako ne podnosite preporučenu dnevnu dozu Ofev kapsula (pogledajte moguće nuspojave u dijelu 4), liječnik Vam može smanjiti dnevnu dozu lijeka Ofev.
Nemojte sami smanjivati dozu niti prekidati liječenje, a da prethodno o tome niste razgovarali s liječnikom.

Doziranje kapsula Ofev na temelju tjelesne težine u djece i adolescenata

Raspon tjelesne težine u kilogramima (kg)	**Doza lijeka Ofev u miligramima (mg)**
13,5 – 22,9 kg	50 mg (dvije kapsule od 25 mg) dvaput dnevno
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tri kapsule od 25 mg) dvaput dnevno
33,5 – 57,4 kg	100 mg (jedna kapsula od 100 mg ili četiri kapsule od 25 mg) dvaput dnevno
57,5 kg i više	150 mg (jedna kapsula od 150 mg ili šest kapsula od 25 mg) dvaput dnevno

Ako uzmete više Ofeva nego što ste trebali
Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Ofev
Nemojte uzeti dvije kapsule odjednom ako ste zaboravili uzeti prethodnu dozu. Sljedeću dozu Ofeva morate uzeti u uobičajeno vrijeme prema predviđenom rasporedu koji Vam je preporučio liječnik ili ljekarnik.

Ako prestanete uzimati Ofev
Nemojte prestati uzimati Ofev bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom. Važno je da uzimate ovaj lijek svakog dana sve dok Vam ga liječnik propisuje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Morate obratiti posebnu pažnju ako dobijete sljedeće nuspojave tijekom liječenja Ofevom:

Proljev *(vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba):*
Proljev može dovesti do dehidracije: gubitka tekućine i važnih soli (elektrolita, poput natrija ili kalija) iz tijela. Pri prvim znakovima proljeva, pijte puno tekućine i odmah se obratite svom liječniku. Što prije započnite odgovarajuće liječenje protiv proljeva, npr. loperamidom.

Tijekom liječenja ovim lijekom opažene su i sljedeće nuspojave.
Obratite se svom liječniku ako primijetite bilo koju nuspojavu.

Idiopatska plućna fibroza (IPF)

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- mučnina
- bol u trbuhu
- odstupanja u nalazima jetrenih testova

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- povraćanje
- gubitak teka
- gubitak tjelesne težine
- krvarenje
- osip
- glavobolja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- upala gušterače
- upala debelog crijeva
- ozbiljne tegobe s jetrom
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- žutica, to jest žuta boja kože i bjeloočnica zbog visokih vrijednosti bilirubina
- svrbež
- srčani udar
- gubitak kose (alopecija)
- povećana količina proteina u mokraći (proteinurija)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- zatajenje bubrega
- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije)
- moždani poremećaj sa simptomima kao što su glavobolja, promjene u vidu, smetenost, napadaji ili druge neurološke smetnje, kao što je slabost u ruci ili nozi, uz visoki krvni tlak ili bez visokog krvnog tlaka (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Druge kronične fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP) s progresivnim fenotipom

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- mučnina
- povraćanje
- gubitak teka
- bol u trbuhu
- odstupanja u nalazima jetrenih testova

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- gubitak tjelesne težine
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- krvarenje
- ozbiljne tegobe s jetrom
- osip
- glavobolja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- upala gušterače
- upala debelog crijeva
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- žutica, to jest žuta boja kože i bjeloočnica zbog visokih vrijednosti bilirubina
- svrbež
- srčani udar
- gubitak kose (alopecija)
- povećana količina proteina u mokraći (proteinurija)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- zatajenje bubrega
- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije)
- moždani poremećaj sa simptomima kao što su glavobolja, promjene u vidu, smetenost, napadaji ili druge neurološke smetnje, kao što je slabost u ruci ili nozi, uz visoki krvni tlak ili bez visokog krvnog tlaka (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Intersticijska bolest pluća u sistemskoj sklerozi (IBP-SSc)

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- mučnina
- povraćanje
- bol u trbuhu
- odstupanja u nalazima jetrenih testova

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- krvarenje
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- gubitak teka
- gubitak tjelesne težine
- glavobolja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- upala debelog crijeva
- ozbiljne tegobe s jetrom
- zatajenje bubrega
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- osip
- svrbež

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- srčani udar
- upala gušterače
- žutica, to jest žuta boja kože i bjeloočnica zbog visokih vrijednosti bilirubina
- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije)
- gubitak kose (alopecija)
- povećana količina proteina u mokraći (proteinurija)
- moždani poremećaj sa simptomima kao što su glavobolja, promjene u vidu, smetenost, napadaji ili druge neurološke smetnje, kao što je slabost u ruci ili nozi, uz visoki krvni tlak ili bez visokog krvnog tlaka (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP) u djece i adolescenata

Nuspojave u djece i adolescenata slične su onima u odraslih bolesnika.
Ako dobijete ikakvu nuspojavu, obratite se liječniku.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ofev

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je blister, koji sadrži kapsule, otvoren ili da je kapsula slomljena.
Ako ste došli u dodir sa sadržajem kapsule, odmah operite ruke obilnom količinom vode (pogledajte dio 3 „Kako uzimati Ofev“).

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ofev sadrži
- Djelatna tvar je nintedanib. Jedna kapsula sadrži 100 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).
- Drugi sastojci su:
  Punjenje kapsule: trigliceridi, srednje duljine lanca, tvrda mast, sojin lecitin (E322) (pogledajte dio 2 „Nemojte uzimati Ofev“)
  Ovojnica kapsule: želatina, glicerol (85 %), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E172)

Kako Ofev izgleda i sadržaj pakiranja
Ofev 100 mg kapsule su neprozirne, duguljaste, meke želatinske kapsule (pribl. 16 × 6 mm) boje

breskve, koje na jednoj strani imaju logo tvrtke Boehringer Ingelheim i oznaku „100“.

Ofev 100 mg kapsule dostupne su u dvije veličine pakiranja:
- 30 × 1 mekih kapsula u aluminij/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama
- 60 × 1 mekih kapsula u aluminij/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 A.E.
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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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 A/S NUF
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 Bucureşti
Tel: +40 21 302 2800

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

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Ofev 150 mg meke kapsule
nintedanib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Ofev i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ofev
3. Kako uzimati Ofev
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Ofev
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Ofev i za što se koristi

Ofev sadrži djelatnu tvar nintedanib, lijek koji pripada klasi takozvanih inhibitora tirozin-kinaze i koristi se za liječenje sljedećih bolesti:

Idiopatska plućna fibroza (IPF) u odraslih
IPF je stanje u kojem tkivo u plućima s vremenom postaje zadebljalo i kruto te se na njemu stvaraju ožiljci. Stvaranje ožiljaka posljedično smanjuje sposobnost prijenosa kisika iz pluća u krvotok, a duboko disanje postaje otežano. Ofev pomaže smanjiti nastanak daljnjih ožiljaka i pojavu krutosti pluća.

Druge kronične fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP) s progresivnim fenotipom u odraslih
Osim IPF-a, postoje i druga stanja u kojima tkivo pluća s vremenom postaje zadebljalo, kruto te se na njemu stvaraju ožiljci (plućna fibroza), a opisano se stanje pogoršava (progresivan fenotip). Primjeri takvih stanja su hipersenzitivni pneumonitis, autoimuni IBP (npr. IBP povezan s reumatoidnim artritisom), idiopatska nespecifična intersticijska upala pluća, neklasificirana idiopatska intersticijska upala pluća i drugi IBP-ovi. Ofev pomaže smanjiti daljnje stvaranje ožiljaka i pojavu krutosti pluća.

Klinički značajna, progresivna fibrozirajuća intersticijska bolesti pluća (IBP) u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina
U bolesnika s dječjom intersticijskom plućnom bolešću (djIBP) može se pojaviti plućna fibroza. U tom slučaju plućno tkivo u djece i adolescenata s vremenom postaje zadebljalo i kruto te se na njemu stvaraju ožiljci. Ofev pomaže smanjiti daljnje stvaranje ožiljaka i pojavu krutosti pluća.

Intersticijska bolest pluća u sistemskoj sklerozi (IBP-SSc) u odraslih, adolescenata i djece u dobi od 6 i više godina
Sistemska skleroza (SSc), također poznata i kao sklerodermija (i juvenilna sistemska skleroza u djece i adolescenata), rijetka je kronična autoimuna bolest koja zahvaća vezivno tkivo u mnogim dijelovima tijela. SSc uzrokuje fibrozu (nastanak ožiljaka i otvrdnuća) kože i drugih unutarnjih organa poput pluća. Kada fibroza zahvati pluća, to se zove intersticijska bolest pluća (IBP), pa se stanje stoga zove IBP-SSc. Fibroza u plućima smanjuje sposobnost prijenosa kisika u krvotok i kapacitet disanja je smanjen. Ofev pomaže smanjiti daljnje stvaranje ožiljaka i otvrdnuća pluća.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Ofev

Nemojte uzimati Ofev
- ako ste trudni
- ako ste alergični na nintedanib, kikiriki ili soju, ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Ofev:
- ako imate ili ste imali probleme s jetrom
- ako imate ili ste imali probleme s bubrezima ili ako Vam je u mokraći otkrivena povećana količina proteina
- ako imate ili ste imali probleme s krvarenjem
- ako uzimate lijekove za razrjeđivanje krvi (poput varfarina, fenprokumona ili heparina) radi sprječavanja zgrušavanja krvi
- ako uzimate pirfenidon, jer to može povećati rizik za dobivanje proljeva, mučnine, povraćanja ili problema s jetrom
- ako imate ili ste imali probleme sa srcem (na primjer srčani udar)
- ako ste nedavno imali kirurški zahvat. Nintedanib može utjecati na način cijeljenja rana. Stoga će se liječenje Ofevom u pravilu privremeno prekinuti ako idete na operaciju. Liječnik će odlučiti kada ćete nastaviti liječenje ovim lijekom.
- ako imate visok krvni tlak
- ako imate neuobičajeno visoki krvni tlak u krvnim žilama pluća (plućnu hipertenziju)
- ako imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) ili rascjep stijenke krvne žile.

Na temelju ovih informacija liječnik može odlučiti da Vam napravi krvne pretrage, primjerice da provjeri funkciju jetre. Liječnik će Vam objasniti rezultate ovih pretraga i odlučiti možete li primati Ofev.

Tijekom uzimanja ovog lijeka odmah obavijestite svog liječnika,
- ako dobijete proljev. Rano liječenje proljeva je važno (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“).
- ako povraćate ili osjećate mučninu
- ako imate neobjašnjene simptome poput žute boje kože ili bjeloočnica (žutica), tamne ili smeđe (boje čaja) mokraće, boli na gornjoj desnoj strani u području trbuha (abdomena), lakšeg nastanka krvarenja ili stvaranja modrica od uobičajenog ili se osjećate umorno. To mogu biti simptomi ozbiljnih problema s jetrom.
- ako imate jaku bol u trbuhu, vrućicu, zimicu, mučninu, povraćanje, tvrdi ili naduti trbuh, jer bi to mogli biti simptomi pucanja stijenke crijeva („gastrointestinalna perforacija“). Također obavijestite svog liječnika ako ste u prošlosti imali peptički ulkus ili divertikularnu bolest, ili ako se istodobno liječite protuupalnim lijekovima (NSAIL-ovima) (primjenjuju se za ublažavanje boli i oticanja) ili steroidima (primjenjuju se kod upale i alergija), jer to može povećati ovaj rizik
- ako imate kombinaciju jake boli ili grčeva u trbuhu, crvene krvi u stolici ili proljeva, jer to mogu biti simptomi upale crijeva uslijed neodgovarajuće opskrbe krvlju
- ako primijetite bol, oticanje, crvenilo i toplinu udova, jer bi to mogli biti simptomi nastanka krvnog ugruška u nekoj od vena (vrsta krvnih žila)
- ako imate pritisak ili bol u prsnom košu, tipično na lijevoj strani tijela, bol u vratu, čeljusti, ramenu ili ruci, ubrzane otkucaje srca, nedostatak zraka, mučninu i povraćanje, jer to mogu biti simptomi srčanog udara
- ako imate bilo kakvo veće krvarenje
- ako Vam se pojave modrice, krvarenje, vrućica, umor i smetenost. To može biti znak oštećenja krvnih žila poznatog kao trombotska mikroangiopatija (TMA);
- ako imate simptome kao što su glavobolja, promjene u vidu, smetenost, napadaji ili druge neurološke smetnje, kao što je slabost u ruci ili nozi, uz visoki krvni tlak ili bez visokog krvnog tlaka. To bi mogli biti simptomi moždanog poremećaja koji se naziva sindrom posteriorne

reverzibilne encefalopatije (PRES).

Djeca i adolescenti
Djeca mlađa od 6 godina ne smiju uzimati Ofev.
Liječnik Vam može redovito provoditi stomatološke preglede najmanje svakih 6 mjeseci sve do završetka razvoja zuba i godišnje pratiti Vaš rast (slikovne pretrage kostiju) dok uzimate ovaj lijek.

Drugi lijekovi i Ofev
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući biljne lijekove i lijekove dobivene bez recepta.

Ofev može imati interakcije s nekim drugim lijekovima. Navedeni lijekovi primjeri su lijekova koji mogu povećati razine nintedaniba u krvi te stoga mogu povećati rizik od nuspojava (pogledajte dio 4 „Moguće nuspojave“):
- lijek koji se koristi za liječenje gljivičnih infekcija (ketokonazol)
- lijek koji se koristi za liječenje bakterijskih infekcija (eritromicin)
- lijek koji djeluje na imunosni sustav (ciklosporin).

Navedeni lijekovi primjeri su lijekova koji mogu sniziti razine nintedaniba u krvi i stoga mogu dovesti do smanjenja učinkovitosti Ofeva:
- antibiotik koji se koristi za liječenje tuberkuloze (rifampicin)
- lijekovi za liječenje napadaja (karbamazepin, fenitoin)
- biljni lijek za liječenje depresije (gospina trava).

Trudnoća i dojenje
Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

<u>Trudnoća</u>
Ne uzimajte ovaj lijek tijekom trudnoće, jer može naškoditi nerođenom djetetu i uzrokovati urođene mane.

Prije započinjanja liječenja Ofevom morate napraviti test na trudnoću kako biste bili sigurni da niste trudni. Obratite se svom liječniku.

<u>Kontracepcija</u>
- Žene reproduktivne dobi moraju na početku uzimanja Ofeva, za vrijeme uzimanja Ofeva i najmanje 3 mjeseca nakon prekida liječenja upotrebljavati visokoučinkovitu metodu kontracepcije radi sprječavanja trudnoće.
- Sa svojim liječnikom morate razgovarati o najprikladnijim metodama kontracepcije za Vas.
- Povraćanje i/ili proljev ili druga probavna stanja mogu utjecati na apsorpciju oralnih hormonskih kontraceptiva, kao što su kontracepcijske tablete, i smanjiti njihovu učinkovitost. Stoga, ako imate ovakve tegobe, obratite se liječniku kako biste odabrali drugu, prikladniju metodu kontracepcije.
- Odmah obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako zatrudnite ili mislite da biste mogli biti trudni tijekom liječenja Ofevom.

<u>Dojenje</u>
Nemojte dojiti tijekom liječenja Ofevom jer može postojati rizik od štetnog učinka za dojenče.

Upravljanje vozilima i strojevima
Ofev može u manjoj mjeri utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ne smijete upravljati vozilima i strojevima ako osjećate mučninu.

Ofev sadrži sojin lecitin.
Ako ste alergični na soju ili kikiriki, nemojte uzimati ovaj lijek (pogledajte dio 2 „Nemojte uzimati Ofev“).

3. Kako uzimati Ofev

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik ili ljekarnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Kapsule uzimajte dvaput dnevno u razmaku od približno 12 sati otprilike u isto vrijeme svakog dana, primjerice jednu kapsulu ujutro i jednu kapsulu navečer. To osigurava održavanje stalne količine nintedaniba u krvotoku. Progutajte cijelu kapsulu s vodom i nemojte je žvakati. Preporučeno je kapsule uzeti s hranom, tj. tijekom ili neposredno prije ili nakon obroka. Nemojte otvarati ili drobiti kapsulu (pogledajte dio 5 „Kako čuvati Ofev“). Radi lakšeg gutanja kapsula, možete ih uzeti s malom količinom (jedna čajna žličica) meke hrane, hladne ili sobne temperature, poput pirea od jabuke ili čokoladnog pudinga. Kapsulu progutajte odmah, bez žvakanja, tako da ostane cijela.

Odrasli
Preporučena doza je jedna kapsula od 150 mg dvaput dnevno (ukupno 300 mg dnevno).
Ne uzimajte više od preporučene doze koja iznosi dvije Ofev 150 mg kapsule dnevno.

Ako ne podnosite preporučenu dozu od dvije Ofev 150 mg kapsule dnevno (pogledajte moguće nuspojave u dijelu 4), liječnik Vam može smanjiti dnevnu dozu Ofeva. Ne smanjujte dozu i ne prekidajte liječenje sami bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom.

Liječnik Vam može smanjiti preporučenu dozu na 100 mg dva puta dnevno (ukupno 200 mg dnevno). U tom slučaju liječnik će Vam propisati liječenje Ofev 100 mg kapsulama. Ako Vam je dnevna doza smanjena na 200 mg dnevno, ne uzimajte više od preporučene doze od dvije Ofev 100 mg kapsule dnevno.

Primjena u djece i adolescenata
Preporučena doza ovisi o tjelesnoj težini bolesnika.
Obavijestite liječnika ako bolesniku u bilo kojem trenutku tijekom liječenja tjelesna težina bude manja od 13,5 kg.
Obavijestite liječnika ako imate tegoba s jetrom.
Liječnik će odrediti točnu dozu. Liječnik može prilagoditi dozu u tijeku liječenja.
Ako ne podnosite preporučenu dnevnu dozu Ofev kapsula (pogledajte moguće nuspojave u dijelu 4), liječnik Vam može smanjiti dnevnu dozu lijeka Ofev.
Nemojte sami smanjivati dozu niti prekidati liječenje, a da prethodno o tome niste razgovarali s liječnikom.

Doziranje kapsula Ofev na temelju tjelesne težine u djece i adolescenata

Raspon tjelesne težine u kilogramima (kg)	**Doza lijeka Ofev u miligramima (mg)**
13,5 – 22,9 kg	50 mg (dvije kapsule od 25 mg) dvaput dnevno
23,0 – 33,4 kg	75 mg (tri kapsule od 25 mg) dvaput dnevno
33,5 – 57,4 kg	100 mg (jedna kapsula od 100 mg ili četiri kapsule od 25 mg) dvaput dnevno
57,5 kg i više	150 mg (jedna kapsula od 150 mg ili šest kapsula od 25 mg) dvaput dnevno

Ako uzmete više Ofeva nego što ste trebali
Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku.

Ako ste zaboravili uzeti Ofev
Nemojte uzeti dvije kapsule odjednom ako ste zaboravili uzeti prethodnu dozu. Sljedeću dozu Ofeva morate uzeti u uobičajeno vrijeme prema predviđenom rasporedu koji Vam je preporučio liječnik ili ljekarnik.

Ako prestanete uzimati Ofev
Nemojte prestati uzimati Ofev bez prethodnog savjetovanja sa svojim liječnikom. Važno je da uzimate ovaj lijek svakog dana sve dok Vam ga liječnik propisuje.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Morate obratiti posebnu pažnju ako dobijete sljedeće nuspojave tijekom liječenja Ofevom:

Proljev *(vrlo često, može se javiti u više od 1 na 10 osoba):*
Proljev može dovesti do dehidracije: gubitka tekućine i važnih soli (elektrolita, poput natrija ili kalija) iz tijela. Pri prvim znakovima proljeva, pijte puno tekućine i odmah se obratite svom liječniku. Što prije započnite odgovarajuće liječenje protiv proljeva, npr. loperamidom.

Tijekom liječenja ovim lijekom opažene su i sljedeće nuspojave.
Obratite se svom liječniku ako primijetite bilo koju nuspojavu.

Idiopatska plućna fibroza (IPF)

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- mučnina
- bol u trbuhu
- odstupanja u nalazima jetrenih testova

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- povraćanje
- gubitak teka
- gubitak tjelesne težine
- krvarenje
- osip
- glavobolja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- upala gušterače
- upala debelog crijeva
- ozbiljne tegobe s jetrom
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- žutica, to jest žuta boja kože i bjeloočnica zbog visokih vrijednosti bilirubina
- svrbež
- srčani udar
- gubitak kose (alopecija)
- povećana količina proteina u mokraći (proteinurija)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- zatajenje bubrega
- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije)

- moždani poremećaj sa simptomima kao što su glavobolja, promjene u vidu, smetenost, napadaji ili druge neurološke smetnje, kao što je slabost u ruci ili nozi, uz visoki krvni tlak ili bez visokog krvnog tlaka (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Druge kronične fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP) s progresivnim fenotipom

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- mučnina
- povraćanje
- gubitak teka
- bol u trbuhu
- odstupanja u nalazima jetrenih testova

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- gubitak tjelesne težine
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- krvarenje
- ozbiljne tegobe s jetrom
- osip
- glavobolja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- upala gušterače
- upala debelog crijeva
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- žutica, to jest žuta boja kože i bjeloočnica zbog visokih vrijednosti bilirubina
- svrbež
- srčani udar
- gubitak kose (alopecija)
- povećana količina proteina u mokraći (proteinurija)

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- zatajenje bubrega
- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije)
- moždani poremećaj sa simptomima kao što su glavobolja, promjene u vidu, smetenost, napadaji ili druge neurološke smetnje, kao što je slabost u ruci ili nozi, uz visoki krvni tlak ili bez visokog krvnog tlaka (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Intersticijska bolest pluća u sistemskoj sklerozi (IBP-SSc)

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- mučnina
- povraćanje
- bol u trbuhu
- odstupanja u nalazima jetrenih testova

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)
- krvarenje
- visoki krvni tlak (hipertenzija)
- gubitak teka
- gubitak tjelesne težine
- glavobolja

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)
- upala debelog crijeva
- ozbiljne tegobe s jetrom

- zatajenje bubrega
- nizak broj krvnih pločica (trombocitopenija)
- osip
- svrbež

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)
- srčani udar
- upala gušterače
- žutica, to jest žuta boja kože i bjeloočnica zbog visokih vrijednosti bilirubina
- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (aneurizme i disekcije arterije)
- gubitak kose (alopecija)
- povećana količina proteina u mokraći (proteinurija)
- moždani poremećaj sa simptomima kao što su glavobolja, promjene u vidu, smetenost, napadaji ili druge neurološke smetnje, kao što je slabost u ruci ili nozi, uz visoki krvni tlak ili bez visokog krvnog tlaka (sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije)

Fibrozirajuće intersticijske bolesti pluća (IBP) u djece i adolescenata

Nuspojave u djece i adolescenata slične su onima u odraslih bolesnika.
Ako dobijete ikakvu nuspojavu, obratite se liječniku.

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Ofev

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne čuvati na temperaturi iznad 25 °C.
Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da je blister, koji sadrži kapsule, otvoren ili da je kapsula slomljena.
Ako ste došli u dodir sa sadržajem kapsule, odmah operite ruke obilnom količinom vode (pogledajte dio 3 „Kako uzimati Ofev“).

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Ofev sadrži
- Djelatna tvar je nintedanib. Jedna kapsula sadrži 150 mg nintedaniba (u obliku nintedanibesilata).
- Drugi sastojci su:
  Punjenje kapsule: trigliceridi, srednje duljine lanca, tvrda mast, sojin lecitin (E322) (pogledajte dio 2 „Nemojte uzimati Ofev“)
  Ovojnica kapsule: želatina, glicerol (85 %), titanijev dioksid (E171), crveni željezov oksid

(E172), žuti željezov oksid (E172)

Kako Ofev izgleda i sadržaj pakiranja
Ofev 150 mg kapsule su neprozirne, duguljaste, meke želatinske kapsule (pribl. 18 × 7 mm) smeđe boje, koje na jednoj strani imaju logo tvrtke Boehringer Ingelheim i oznaku „150“.

Ofev 150 mg kapsule dostupne su u dvije veličine pakiranja:
- 30 × 1 mekih kapsula u aluminij/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama
- 60 × 1 mekih kapsula u aluminij/aluminij perforiranim blisterima s jediničnim dozama

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 A.E.
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

Ísland
Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

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 A/S NUF
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 Bucureşti
Tel: +40 21 302 2800

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

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

Κύπρος
Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

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

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

Sverige
Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.