

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ofev 25 mg kapsułki miękkie
Ofev 100 mg kapsułki miękkie
Ofev 150 mg kapsułki miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ofev 25 mg kapsułki miękkie

Jedna kapsułka miękka zawiera 25 mg nintedanibu (w postaci ezylanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka 25 mg zawiera 0,3 mg lecytyny sojowej.

Ofev 100 mg kapsułki miękkie

Jedna kapsułka miękka zawiera 100 mg nintedanibu (w postaci ezylanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka 100 mg zawiera 1,2 mg lecytyny sojowej.

Ofev 150 mg kapsułki miękkie

Jedna kapsułka miękka zawiera 150 mg nintedanibu (w postaci ezylanu).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka 150 mg zawiera 1,8 mg lecytyny sojowej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka (kapsułka).

Ofev 25 mg kapsułki miękkie

Produkt leczniczy Ofev 25 mg kapsułki miękkie to owalne, nieprzejrzyste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze pomarańczowym (około 8 × 5 mm), oznaczone z jednej strony liczbą „25”.

Ofev 100 mg kapsułki miękkie

Produkt leczniczy Ofev 100 mg kapsułki miękkie to podłużne, nieprzejrzyste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brzoskwiniowym (około 16 × 6 mm), oznaczone z jednej strony symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „100”.

Ofev 150 mg kapsułki miękkie

Produkt leczniczy Ofev 150 mg kapsułki miękkie to podłużne, nieprzejrzyste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brązowym (około 18 × 7 mm), oznaczone z jednej strony symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „150”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Ofev jest wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu idiopatycznego włóknienia płuc (ang. *idiopathic pulmonary fibrosis*, IPF).

Produkt leczniczy Ofev jest również wskazany do stosowania u dorosłych w leczeniu innych przewlekłych przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) o fenotypie postępującym (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Ofev jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat w leczeniu klinicznie istotnych, postępujących, przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ILD) (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Produkt leczniczy Ofev jest wskazany do stosowania u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 lat w leczeniu choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (ang. *systemic sclerosis associated interstitial lung disease*, SSc-ILD).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli: leczenie powinien rozpoczynać lekarz z doświadczeniem w zakresie leczenia chorób, w których produkt leczniczy Ofev jest zatwierdzony.

Dzieci i młodzież: leczenie należy rozpoczynać dopiero po konsultacji wielodyscyplinarnego zespołu (lekarzy, radiologów, patologów) mającego doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób płuc przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych (ILD).

Dawkowanie

Dorośli

- Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF)
- Inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) o fenotypie postępującym
- Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD)

Zalecana dawka to 150 mg nintedanibu dwa razy na dobę, podawane w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach.

Dawka 100 mg dwa razy na dobę jest zalecana do stosowania jedynie u pacjentów, którzy nie tolerują dawki 150 mg dwa razy na dobę.

W razie pominięcia dawki należy wznowić podawanie leku w następnym zaplanowanym terminie i w zalecanej dawce. W razie pominięcia dawki pacjent nie powinien przyjmować dawki dodatkowej. Nie stosować dawki większej od zalecanej maksymalnej dawki dobowej 300 mg.

Dostosowanie dawki

Leczenie działań niepożądanych produktu leczniczego Ofev (patrz punkty 4.4 i 4.8), oprócz stosownego leczenia objawowego, może obejmować zmniejszenie dawki i okresowe przerwanie podawania produktu leczniczego do czasu ustąpienia danego działania niepożądanego do poziomu umożliwiającego kontynuację leczenia. Leczenie produktem leczniczym Ofev można wznowić w pełnej dawce (150 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów) lub zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów). Jeśli dorosły pacjent nie toleruje dawki 100 mg dwa razy na dobę, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym Ofev.

Jeżeli biegunka, nudności i (lub) wymioty utrzymują się pomimo odpowiedniego leczenia objawowego (w tym leczenia przeciwwymiotnego) konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Leczenie można wznowić stosując zmniejszoną dawkę (100 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów) lub pełną dawkę (150 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów). W razie utrzymującej się ciężkiej biegunki, nudności i (lub) wymiotów pomimo leczenia objawowego należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym Ofev (patrz punkt 4.4).

W razie przerwania podawania produktu leczniczego z powodu zwiększenia aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT) lub aminotransferazy alaninowej (AlAT) do poziomu $> 3 \times$ górna granica normy (GGN), po powrocie aktywności aminotransferaz do wartości wyjściowych leczenie produktem leczniczym Ofev można ponownie rozpocząć w zmniejszonej dawce (100 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów), którą następnie można zwiększyć do pełnej dawki (150 mg dwa razy na dobę u dorosłych pacjentów) (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Szczegółowe zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u dzieci i młodzieży, patrz Tabela 1.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat

- Leczenie klinicznie istotnych, postępujących, przebiegających z włóknieniem śródmiąższowych chorób płuc (ILD)
- Leczenie choroby śródmiąższowej płuc związanej z twardziną układową (SSc-ILD)

Należy regularnie monitorować wzrost, a u pacjentów przed zakończeniem rozwoju nasad kości długich zaleca się coroczną ocenę zmian w nasadowej płytce wzrostowej za pomocą badań obrazowych kości. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią objawy zaburzenia wzrostu lub zmiany w nasadowej płytce wzrostowej (patrz punkty 4.4 i 4.8). Należy regularnie przeprowadzać badania stomatologiczne jamy ustnej, co najmniej co 6 miesięcy, aż do zakończenia rozwoju uzębienia (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Zalecana dawka produktu leczniczego Ofev dla dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat jest uzależniona od masy ciała pacjenta i jest podawana dwa razy na dobę, w przybliżeniu w 12-godzinnych odstępach (patrz Tabela 1). Dawkę należy dostosowywać do masy ciała w miarę postępu leczenia.

Tabela 1: Zalecenie dotyczące dawki i zmniejszonej dawki produktu leczniczego Ofev w miligramach (mg) według masy ciała w kilogramach (kg) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat

Zakres masy ciała	Dawka produktu leczniczego Ofev	Zmniejszona dawka produktu leczniczego Ofev*
13,5**-22,9 kg	50 mg (dwie kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę	25 mg (jedna kapsułka 25 mg) dwa razy na dobę
23,0-33,4 kg	75 mg (trzy kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę	50 mg (dwie kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę
33,5-57,4 kg	100 mg (jedna kapsułka 100 mg lub cztery kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę	75 mg (trzy kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę
57,5 kg i powyżej	150 mg (jedna kapsułka 150 mg lub sześć kapsulek 25 mg) dwa razy na dobę	100 mg (jedna kapsułka 100 mg lub cztery kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę
* Zmniejszona dawka jest zalecana do stosowania u dzieci i młodzieży z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh) i w postępowaniu w przypadku wystąpienia działań niepożądanych u dzieci i młodzieży. Więcej informacji na temat postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, patrz powyżej.		
** Masa ciała poniżej 13,5 kg: Leczenie należy przerwać w przypadku zmniejszenia masy ciała pacjenta poniżej 13,5 kg.		

Szczególne populacje pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U pacjentów w podeszłym wieku nie zaobserwowano żadnych ogólnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. U pacjentów w wieku ≥ 75 lat zachodzi większe prawdopodobieństwo konieczności zmniejszenia dawki w celu opanowania działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki początkowej u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z

łagodnym do umiarkowanego zaburzeniem czynności nerek. Nie badano bezpieczeństwa stosowania, skuteczności ani farmakokinetyki nintedanibu u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min).

Zaburzenie czynności wątroby

Zalecana dawka produktu leczniczego Ofev u dorosłych pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh) to 100 mg dwa razy na dobę, w przybliżeniu co 12 godzin. U dzieci i młodzieży z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh) zalecana jest zmniejszona dawka początkowa (patrz tabela 1). W razie wystąpienia działań niepożądanych u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh) należy rozważyć przerwanie lub całkowite zaprzestanie leczenia.

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności nintedanibu u dorosłych oraz dzieci i młodzieży z zaburzeniem czynności wątroby B i C w skali Child-Pugh. Nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Ofev dorosłych oraz dzieci i młodzieży z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności nintedanibu u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Z tego powodu leczenie dzieci w wieku poniżej 6 lat nintedanibem nie jest zalecane. Nintedanibu nie badano u pacjentów o masie ciała poniżej 13,5 kg i dlatego nie jest zalecany w tej populacji (patrz punkt 5.1).

Sposób podawania

Produkt leczniczy Ofev jest przeznaczony do stosowania doustnego. Kapsułki powinny być przyjmowane podczas posiłku. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą, przy czym nie wolno ich żuć. Kapsułki nie należy otwierać ani kruszyć (patrz punkt 6.6). Kapsułki Ofev można przyjmować z małą ilością (jedną łyżeczką) zimnego lub miękkiego pokarmu o temperaturze pokojowej, takiego jak mus jabłkowy lub budyń czekoladowy, i należy je natychmiast połknąć bez rozgryzania, aby kapsułka pozostała nienaruszona.

4.3 Przeciwwskazania

- Ciąża (patrz punkt 4.6).
- Nadwrażliwość na nintedanib, orzechy ziemne, soję lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia żołądka i jelit

Biegunka

W badaniach klinicznych biegunka była najczęstszym działaniem niepożądanym ze strony żołądka i jelit (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów działanie niepożądane miało nasilenie łagodne do umiarkowanego i występowało w trakcie pierwszych 3 miesięcy leczenia.

W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano poważne przypadki biegunki prowadzące do odwodnienia i zaburzeń gospodarki elektrolitowej. Pacjentów należy leczyć bezpośrednio po wystąpieniu pierwszych objawów, stosując odpowiednie nawodnienie i przeciwbiegunkowe produkty lecznicze, np. loperamid; może być konieczne zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Leczenie produktem leczniczym Ofev można wznowić w zmniejszonej dawce lub pełnej dawce (patrz punkt 4.2). W razie uporczywej ciężkiej biegunki utrzymującej się pomimo leczenia objawowego należy zakończyć leczenie produktem leczniczym Ofev.

Nudności i wymioty

Nudności i wymioty były często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi ze strony żołądka i jelit (patrz punkt 4.8). U większości pacjentów z nudnościami i wymiotami zdarzenie to miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. W badaniach klinicznych nudności prowadziły do całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego Ofev u nie więcej niż 2,1 % pacjentów, a wymioty

prowadziły do całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego Ofev u nie więcej niż 1,4 % pacjentów.

W razie utrzymywania się objawów pomimo odpowiedniego leczenia wspomagającego (w tym stosowania leków przeciwwymiotnych) konieczne może być zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia. Leczenie można wznowić w zmniejszonej dawce lub pełnej dawce (patrz punkt 4.2 Dostosowanie dawki). W razie uporczywych ciężkich objawów należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym Ofev.

Czynność wątroby

Nie badano bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Ofev u pacjentów z umiarkowanym (B w skali Child-Pugh) ani ciężkim (C w skali Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby. W związku z tym nie zaleca się leczenia produktem leczniczym Ofev takich pacjentów (patrz punkt 4.2). Z powodu zwiększonej ekspozycji ryzyko wystąpienia działań niepożądanych może być zwiększone u pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh). Dorosłych pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (A w skali Child-Pugh) należy leczyć stosując zmniejszone dawki produktu leczniczego Ofev (patrz punkty 4.2 i 5.2).

Podczas leczenia nintedanibem obserwowano przypadki polekowego uszkodzenia wątroby, w tym ciężkie uszkodzenia wątroby zakończone zgonem. Większość zdarzeń dotyczących wątroby występuje w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. Z tego powodu należy oznaczać aktywność aminotransferaz i stężenie bilirubiny przed rozpoczęciem leczenia oraz w pierwszym miesiącu leczenia produktem leczniczym Ofev. Następnie w trakcie dwóch kolejnych miesięcy leczenia pacjentów należy monitorować w regularnych odstępach czasu i później okresowo (np. przy każdej wizycie pacjenta) lub gdy jest to wskazane klinicznie.

W większości przypadków zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, fosfataza alkaliczna (ALP), gamma-glutamylotransferaza (GGT), patrz punkt 4.8) i podwyższenie stężenia bilirubiny było odwracalne po zmniejszeniu dawki lub przerwaniu podawania produktu leczniczego. W razie oznaczenia zwiększenia stężenia aminotransferaz (AspAT lub AlAT) powyżej $3 \times \text{GGN}$ zaleca się zmniejszenie dawki produktu leczniczego Ofev lub przerwanie leczenia oraz uważne monitorowanie pacjenta. Po powrocie aktywności aminotransferaz do wartości wyjściowych leczenie produktem leczniczym Ofev można ponownie rozpocząć w pełnej dawce lub ponownie rozpocząć w zmniejszonej dawce, którą następnie można zwiększyć do pełnej dawki (patrz punkt 4.2 Dostosowanie dawki). Jeśli podwyższenie wyników badania wątroby jest związane z podmiotowymi lub przedmiotowymi objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby, np. żółtaczką, należy na stałe zakończyć leczenie produktem leczniczym Ofev. Należy ocenić inne przyczyny zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych.

U dorosłych pacjentów z małą masą ciała ($< 65 \text{ kg}$), u pacjentów rasy żółtej i u kobiet występuje wyższe ryzyko zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. Ekspozycja na nintedanib zwiększa się liniowo wraz z wiekiem pacjenta, który również może prowadzić do większego ryzyka zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 5.2). Zaleca się uważne monitorowanie pacjentów, u których występują te czynniki ryzyka.

Czynność nerek

U pacjentów stosujących nintedanib zgłaszano przypadki zaburzenia czynności/niewydolności nerek, w niektórych przypadkach zakończone zgonem (patrz punkt 4.8).

W trakcie leczenia nintedanibem pacjentów należy monitorować, zwracając szczególną uwagę na pacjentów, u których występują czynniki ryzyka zaburzeń czynności/niewydolności nerek.

W przypadku wystąpienia zaburzenia czynności/niewydolności nerek należy rozważyć modyfikację leczenia (patrz punkt 4.2 Dostosowanie dawki).

Krwotok

Zahamowanie naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*, VEGFR) może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem krwawień.

Pacjenci ze znanym ryzykiem krwawienia, w tym pacjenci z wrodzoną predyspozycją do krwawień

i otrzymujący leczenie przeciwzakrzepowe w pełnej dawce nie byli włączani do badań klinicznych. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano zdarzenia w postaci krwawień innych niż poważne oraz poważnych krwawień, z których niektóre zakończyły się zgonem (dotyczące zarówno pacjentów stosujących leczenie przeciwzakrzepowe lub inne produkty lecznicze mogące powodować krwawienie, jak i niestosujących takiego leczenia). Dlatego też takich pacjentów należy leczyć produktem leczniczym Ofev tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko.

Tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z przebytym niedawno zawałem mięśnia sercowego lub udarem.

W badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe zgłaszano niezbyt często (2,5 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 0,7 % w grupie otrzymującej placebo w badaniach INPULSIS; 0,9 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 0,9 % w grupie otrzymującej placebo w badaniu INBUILD; 0,7 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 0,7 % w grupie otrzymującej placebo w badaniu SENCIS). W badaniach INPULSIS zawały mięśnia sercowego występowały u wyższego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev (1,6 %) niż w grupie otrzymującej placebo (0,5 %), podczas gdy zdarzenia niepożądane odzwierciedlające chorobę niedokrwienną serca występowały z podobną częstością w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev i grupie otrzymującej placebo. W badaniu INBUILD zawał mięśnia sercowego obserwowano z niewielką częstością: 0,9 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 0,9 % w grupie otrzymującej placebo. W badaniu SENCIS zawał mięśnia sercowego obserwowano z niewielką częstością w grupie otrzymującej placebo (0,7 %), zawału serca nie obserwowano w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev.

Należy zachować ostrożność przy leczeniu pacjentów z wyższym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych, w tym z rozpoznaną chorobą wieńcową. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego.

Tętniaki i rozwarstwienia tętnicy

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF u pacjentów z nadciśnieniem lub bez nadciśnienia może sprzyjać tworzeniu tętniaków i (lub) rozwarstwieniom tętnicy. Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Ofev należy starannie rozważyć to ryzyko u pacjentów z takimi czynnikami ryzyka, jak nadciśnienie lub tętniak w wywiadzie.

Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa

W badaniach klinicznych nie obserwowano zwiększonego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u pacjentów leczonych nintedanibem. Ze względu na mechanizm działania nintedanibu u pacjentów może występować zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Perforacja przewodu pokarmowego i niedokrwienne zapalenie okrężnicy

W badaniach klinicznych u dorosłych pacjentów częstość występowania perforacji wynosiła do 0,3 % w obydwu grupach leczenia. Ze względu na mechanizm działania nintedanibu u pacjentów może występować zwiększone ryzyko perforacji przewodu pokarmowego. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano przypadki perforacji przewodu pokarmowego oraz przypadki niedokrwiennego zapalenia okrężnicy, z których niektóre zakończyły się zgonem. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów po zabiegu chirurgicznym w obrębie jamy brzusznej, z owrzodzeniem trawiennym, chorobą uchyłkową jelit w wywiadzie lub otrzymujących jednocześnie kortykosteroidy lub NLPZ. W związku z tym leczenie produktem leczniczym Ofev można rozpocząć co najmniej 4 tygodnie po zabiegu chirurgicznym jamy brzusznej. U pacjentów, u których dojdzie do perforacji przewodu pokarmowego lub niedokrwiennego zapalenia okrężnicy, należy całkowicie zaprzestać leczenia produktem leczniczym Ofev. W wyjątkowych sytuacjach stosowanie produktu leczniczego Ofev można rozpocząć ponownie po całkowitym ustąpieniu niedokrwiennego zapalenia okrężnicy oraz dokładnej ocenie stanu pacjenta i innych czynników ryzyka.

Białkomocz w przedziale wartości nerczycowych i mikroangiopatia zakrzepowa

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano bardzo nieliczne przypadki białkomoczu w przedziale wartości nerczycowych z zaburzeniami lub bez zaburzeń czynności nerek. Wyniki badań histologicznych w pojedynczych przypadkach były charakterystyczne dla mikroangiopatii kłębuszkowej z zakrzepami nerkowymi lub bez zakrzepów nerkowych. Po całkowitym zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Ofev obserwowano ustąpienie objawów, w niektórych przypadkach utrzymywał się resztkowy białkomocz. U pacjentów z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi zespołu nerczycowego należy rozważyć przerwanie leczenia.

Stosowanie inhibitorów szlaku VEGF wiązało się z występowaniem mikroangiopatii zakrzepowej (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA), w tym z bardzo małą liczbą przypadków zgłaszanych dla nintedanibu. Jeśli u pacjenta otrzymującego nintedanib wyniki badań laboratoryjnych lub klinicznych wskazują na TMA, należy całkowicie zaprzestać leczenia nintedanibem i przeprowadzić szczegółową ocenę w kierunku TMA.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłoszono kilka przypadków zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES). Zespół PRES jest zaburzeniem neurologicznym (potwierdzonym za pomocą obrazowania rezonansu magnetycznego), który może objawiać się bólem głowy, nadciśnieniem tętniczym, zaburzeniami widzenia, drgawkami, letargiem, dezorientacją i innymi nieprawidłowościami widzenia i neurologicznymi, i może prowadzić do zgonu. Zespół PRES zgłaszano podczas stosowania innych inhibitorów VEGF.

W przypadku podejrzenia PRES należy przerwać leczenie nintedanibem. Nie ma doświadczenia z ponownym rozpoczynaniem leczenia nintedanibem u pacjentów, u których wystąpił wcześniej PRES, i taka decyzja zależy od oceny lekarza.

Nadciśnienie

Podawanie produktu leczniczego Ofev może powodować podwyższenie ciśnienia krwi. Należy mierzyć systemowe ciśnienie krwi okresowo i zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Nadciśnienie płucne

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Ofev u pacjentów z nadciśnieniem płucnym.

Z badań INBUILD i SENSICIS wykluczono pacjentów z istotnym nadciśnieniem płucnym (wskaźnik sercowy ≤ 2 L/min/m² lub pozajelitowe stosowanie epoprostenolu/treprostynilu, lub istotna niewydolność prawej komory serca).

Produktu leczniczego Ofev nie należy stosować u pacjentów z ciężkim nadciśnieniem płucnym. U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego nadciśnieniem płucnym zaleca się uważne monitorowanie.

Powikłanie gojenia ran

W badaniach klinicznych nie zaobserwowano zwiększonej częstości przypadków zaburzonego gojenia ran. Nintedanib, z uwagi na swój mechanizm działania, może zaburzać gojenie ran. Nie przeprowadzono dedykowanych badań mających na celu ocenę wpływu nintedanibu na gojenie się ran. Dlatego też leczenie produktem leczniczym Ofev można rozpocząć lub wznowić po przerwaniu leczenia na czas operacji wyłącznie w oparciu o kliniczną ocenę prawidłowego gojenia się rany.

Jednoczesne podawanie z pirfenidonem

Jednoczesne leczenie nintedanibem z pirfenidonem badano w dedykowanym badaniu farmakokinetycznym z udziałem pacjentów z IPF. Biorąc pod uwagę wyniki tego badania, nie ma dowodów na istnienie istotnej międzylekowej interakcji farmakokinetycznej pomiędzy nintedanibem a pirfenidonem w przypadku podawania ich w skojarzeniu (patrz punkt 5.2). Biorąc pod uwagę podobne profile bezpieczeństwa obydwu produktów leczniczych, można spodziewać się wystąpienia działań niepożądanych wynikających z działania addytywnego, w tym zdarzeń niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego i wątroby. Nie określono bilansu korzyści i ryzyka jednoczesnego stosowania z pirfenidonem.

Wpływ na odstęp QT

W programie badań klinicznych nie stwierdzono dowodów na wydłużenie odstępu QT dla nintedanibu (punkt 5.1). Ponieważ wiadomo, że niektóre inne inhibitory kinaz tyrozynowych wpływają na wartość QT, należy zachować ostrożność przy podawaniu nintedanibu pacjentom, u których może dojść do wydłużenia odstępu QTc.

Reakcja alergiczna

U osób z alergią na soję produkty spożywcze zawierające soję mogą powodować reakcje alergiczne, w tym ciężkie reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.3). Pacjenci ze znaną alergią na orzechy ziemne są w większym stopniu narażeni na nasilone reakcje po spożyciu produktów zawierających soję.

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące stosowania nintedanibu u dzieci i młodzieży ograniczają się do małej podgrupy śródmiąższowych chorób płuc przebiegających z włóknieniem (ILD) (patrz punkt 5.1). Podgrupa ta nie obejmuje wszystkich etiologii związanych z postępującą, przebiegającą z włóknieniem śródmiąższową chorobą płuc u dzieci i młodzieży.

Istnieje większa niepewność co do zakresu korzyści z leczenia u dzieci i młodzieży niż u dorosłych.

Wymienionych powyżej środków ostrożności u dorosłych pacjentów należy przestrzegać również u dzieci i młodzieży.

Szczegółowe zalecenia dotyczące zmniejszenia dawki u dzieci i młodzieży, patrz Tabela 1.

Szczególne sytuacje u dzieci i młodzieży opisano poniżej:

Rozwój i wzrost kości

W badaniach nieklinicznych zaobserwowano odwracalne zmiany płytki wzrostowej nasadowej (patrz punkt 5.3). W pediatrycznym badaniu klinicznym nie obserwowano istotnego zmniejszenia tempa wzrostu podczas otrzymywania nintedanibu. Niemniej nie ma dostępnych długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w populacji dzieci i młodzieży.

Należy regularnie monitorować wzrost, a u pacjentów przed zakończeniem rozwoju nasad kości długich zaleca się coroczną ocenę zmian w nasadowej płytce wzrostowej za pomocą badań obrazowych kości. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których wystąpią objawy zaburzenia wzrostu lub zmiany w nasadowych płytkach wzrostowych.

Zaburzenia rozwoju zębów

W badaniach nieklinicznych obserwowano zaburzenia rozwoju zębów (patrz punkt 5.3).

W pediatrycznym badaniu klinicznym ryzyko zaburzeń rozwoju zębów nie zostało potwierdzone.

Jako środek zapobiegawczy należy regularnie przeprowadzać badania stomatologiczne jamy ustnej, co najmniej co 6 miesięcy, aż do zakończenia rozwoju uzębienia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Glikoproteina P (P-gp)

Nintedanib jest substratem P-gp (patrz punkt 5.2). W badaniu interakcji między lekami poświęconemu jednoczesnemu podawaniu z silnym inhibitorem P-gp – ketokonazolem, zwiększała się ekspozycja na nintedanib 1,61 raza w oparciu o AUC i 1,83 raza w oparciu o C_{max} . W badaniu interakcji z silnym induktorem P-gp – ryfampicyną, ekspozycja na nintedanib była zmniejszona do 50,3 % w oparciu o AUC i do 60,3 % w oparciu o C_{max} podczas jednoczesnego podawania z ryfampicyną w porównaniu z podawaniem samego nintedanibu. Silne inhibitory P-gp (np. ketokonazol, erytromycyna lub cyklosporyna) podawane jednocześnie z produktem leczniczym Ofev mogą zwiększyć ekspozycję na nintedanib. W takich przypadkach należy uważnie monitorować u pacjentów tolerancję nintedanibu. Postępowanie w razie wystąpienia działań niepożądanych może wymagać przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego Ofev (patrz punkt 4.2).

Silne induktory P-gp (np. ryfampicyna, karbamazepina, fenytoina i ziele dziurawca) mogą zmniejszać ekspozycję na nintedanib. Należy rozważyć wybór alternatywnego produktu leczniczego do jednoczesnego stosowania, który nie wykazywałby działania indukującego P-gp lub wykazywałby takie działanie w minimalnym stopniu.

Enzymy układu cytochromu (CYP)

Nintedanib tylko w niewielkim stopniu metabolizowany jest przez enzymy CYP. W badaniach nieklinicznych nintedanib i jego metabolity, wolna reszta kwasowa BIBF 1202 i jej glukuronian nie hamowały ani nie indukowały enzymów CYP (patrz punkt 5.2). W związku z tym uważa się, że prawdopodobieństwo interakcji nintedanibu z innymi lekami związanymi z metabolizmem CYP jest niewielkie.

Jednoczesne podawanie z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne podawanie nintedanibu z doustnymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi nie wpływało w znaczącym stopniu na farmakokinetykę doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 5.2).

Jednoczesne podawanie nintedanibu z bozentanem nie wpływało na farmakokinetykę nintedanibu (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / Antykoncepcja

Nintedanib może powodować uszkodzenie płodu u ludzi (patrz punkt 5.3). Pacjentki w wieku rozrodczym powinny być poinformowane o konieczności unikania zajścia w ciążę podczas otrzymywania produktu leczniczego Ofev i stosowania wysoce skutecznych metod antykoncepcji podczas rozpoczynania leczenia, w trakcie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Ofev. Nintedanib nie miał znaczącego wpływu na ekspozycję na etynyloestradiol i lewonorgestrel w osoczu (patrz punkt 5.2). Wymioty i (lub) biegunka lub inne zaburzenia wpływające na wchłanianie mogą zmniejszać skuteczność doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych. Kobietom przyjmującym doustne hormonalne środki antykoncepcyjne, u których występują tego typu zaburzenia, należy zalecić stosowanie alternatywnej wysoce skutecznej metody antykoncepcji.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Ofev u kobiet w okresie ciąży, jednakże badania niekliniczne na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ tej substancji czynnej na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Ponieważ nintedanib może spowodować uszkodzenia płodów także u ludzi, nie może być stosowany w okresie ciąży (patrz punkt 4.3), a przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Ofev oraz w jego trakcie należy wykonywać testy ciążowe zgodnie z potrzebami.

Pacjentki powinny być poinformowane o konieczności zgłoszenia ewentualnego zajścia w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Ofev swojemu lekarzowi lub farmaceucie.

Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Ofev, należy zaprzestać leczenia i należy ją poinformować o możliwym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania nintedanibu i jego metabolitów do mleka ludzkiego. Badania niekliniczne wykazały, że niewielkie ilości nintedanibu i jego metabolitów ($\leq 0,5$ % podanej dawki) przenikają do mleka karmiących samic szczura. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci. Podczas leczenia produktem leczniczym Ofev należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Wyniki badań nieklinicznych nie wskazują na zaburzenie płodności samców (patrz punkt 5.3). Badania toksyczności podprzewlekłej i przewlekłej nie przyniosły dowodów świadczących o zaburzeniu płodności samic szczurów przy poziomie ekspozycji ogólnoustrojowej porównywalnym z maksymalną zalecaną dawką u ludzi (ang. *maximum recommended human dose*, MRHD) wynoszącą 150 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Ofev wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy poinformować pacjentów o konieczności zachowania ostrożności w trakcie prowadzenia pojazdu lub obsługiwanie maszyn podczas leczenia produktem leczniczym Ofev.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych i w okresie po dopuszczeniu do obrotu najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem nintedanibu obejmowały biegunkę, nudności i wymioty, ból brzucha, zmniejszone łaknienie, zmniejszenie masy ciała i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Postępowanie w razie wybranych działań niepożądanych, patrz punkt 4.4.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Tabela 2 zawiera podsumowanie działań niepożądanych leków według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania przy użyciu następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 2: Zestawienie działań niepożądanych wg częstości występowania

Klasyfikacja układów i narządów preferowany termin	Częstość występowania		
	Idiopatyczne włóknienie płuc	Inne przewlekłe, przebiegające z włókniem ILD o fenotypie postępującym	Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Małopłytkowość	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Zmniejszenie masy ciała	Często	Często	Często
Zmniejszone łaknienie	Często	Bardzo często	Często
Odwodnienie	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego			
Ból głowy	Często	Często	Często
Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana
Zaburzenia serca			
Zawał mięśnia sercowego	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia naczyniowe			
Krwawienie (patrz punkt 4.4)	Często	Często	Często
Nadciśnienie	Niezbyt często	Często	Często
Tętniaki i rozwarstwienia tętnicy	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Częstość nieznana

Zaburzenia żołądka i jelit			
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Nudności	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Bóle brzucha	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Wymioty	Często	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie trzustki	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zapalenie okrężnicy	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Polekowe uszkodzenie wątroby	Niezbyt często	Często	Niezbyt często
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Bardzo często	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT)	Często	Bardzo często	Często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej (AspAT)	Często	Często	Często
Zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT)	Często	Często	Często
Hiperbilirubinemia	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zwiększenie aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP)	Niezbyt często	Często	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Wysypka	Często	Często	Niezbyt często
Świąd	Niezbyt często	Niezbyt często	Niezbyt często
Łysienie	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
Niewydolność nerek (patrz punkt 4.4)	Częstość nieznana	Częstość nieznana	Niezbyt często
Białkomocz	Niezbyt często	Niezbyt często	Częstość nieznana

Opis wybranych działań niepożądanych

Biegunka

W badaniach klinicznych (patrz punkt 5.1) biegunka była najczęściej zgłaszanym zdarzeniem dotyczącym żołądka i jelit. U większości pacjentów zdarzenie to miało nasilenie łagodne do umiarkowanego. Ponad dwie trzecie pacjentów, u których wystąpiła biegunka, zgłosiło jej wystąpienie po raz pierwszy w ciągu pierwszych trzech miesięcy leczenia. U większości pacjentów zdarzenia te leczono lekami przeciwbiegunkowymi, zmniejszeniem dawki lub przerwaniem leczenia (patrz punkt 4.4). Tabela 3 zawiera zestawienie zgłoszonych zdarzeń biegunki w badaniach klinicznych.

Tabela 3: Biegunka w badaniach klinicznych w ciągu 52 tygodni

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Biegunka	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Ciężka biegunka	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Biegunka prowadząca do zmniejszenia dawki produktu leczniczego Ofev	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Biegunka prowadząca do całkowitego zaprzestania stosowania produktu leczniczego Ofev	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

W badaniach INPULSIS zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (patrz punkt 4.4) zgłaszano u 13,6 % pacjentów leczonych produktem leczniczym Ofev w porównaniu z 2,6 % pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu INBUILD zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano u 22,6 % pacjentów leczonych produktem leczniczym Ofev w porównaniu z 5,7 % pacjentów otrzymujących placebo. W badaniu SENCIS zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych zgłaszano u 13,2 % pacjentów leczonych produktem leczniczym Ofev w porównaniu z 3,1 % pacjentów otrzymujących placebo. Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych było odwracalne i nie wiązało się z klinicznymi objawami choroby wątroby.

Dalsze informacje na temat szczególnych populacji pacjentów, zalecanych sposobów postępowania i schematów dostosowania dawki w przypadku biegunki i zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych podano dodatkowo odpowiednio w punktach 4.4 i 4.2.

Krwawienie

W badaniach klinicznych częstość występowania krwawienia była nieznacznie większa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ofev lub porównywalna między ramionami leczenia (10,3 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 7,8 % w grupie otrzymującej placebo w badaniach INPULSIS; 11,1 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 12,7 % w grupie otrzymującej placebo w badaniu INBUILD; 11,1 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 8,3 % w grupie otrzymującej placebo w badaniu SENCIS). Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem w postaci krwawienia było krwawienie z nosa o nasileniu innym niż ciężkie. Ciężkie zdarzenia w postaci krwawienia występowały z niewielką częstością w 2 grupach leczenia (1,3 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 1,4 % w grupie otrzymującej placebo w badaniach INPULSIS; 0,9 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 1,5 % w grupie otrzymującej placebo w badaniu INBUILD; 1,4 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 0,7 % w grupie otrzymującej placebo w badaniu SENCIS).

Zdarzenia w postaci krwawienia w okresie po dopuszczeniu do obrotu dotyczyły między innymi układu pokarmowego, oddechowego i ośrodkowego układu nerwowego, przy czym najczęściej dotyczyły układu pokarmowego (patrz punkt 4.4).

Białkomocz

W badaniach klinicznych częstość występowania białkomoczu była niewielka i porównywalna między ramionami leczenia (0,8 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 0,5 % w grupie otrzymującej placebo w badaniach INPULSIS; 1,5 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 1,8 % w grupie otrzymującej placebo w badaniu INBUILD; 1,0 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 0,0 % w grupie otrzymującej placebo w badaniu SENCIS). W badaniach klinicznych nie odnotowano przypadków zespołu nerczycowego. Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu odnotowano bardzo nieliczne przypadki białkomoczu w przedziale wartości nerczycowych z zaburzeniami lub bez zaburzeń czynności nerek. Wyniki badań histologicznych w pojedynczych przypadkach były charakterystyczne dla mikroangiopatii kłębuszkowej z zakrzepami nerkowymi lub bez zakrzepów nerkowych. Po całkowitym zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Ofev obserwowano ustąpienie objawów, w niektórych przypadkach utrzymywał się resztkowy białkomocz. U pacjentów z objawami przedmiotowymi lub podmiotowymi zespołu nerczycowego należy rozważyć przerwanie leczenia (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Istnieją ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania nintedanibu u dzieci i młodzieży. Łącznie 39 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat było leczonych w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu trwającym 24 tygodnie, po którym następowało leczenie nintedanibem metodą otwartej próby przez okres, który był różny (patrz punkt 5.1). Zgodnie z profilem bezpieczeństwa stosowania obserwowanym u dorosłych pacjentów z IPF, innymi przewlekłymi przebiegającymi z włóknieniem ILD o fenotypie postępującym i SSc-ILD najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi nintedanibu w okresie kontrolowanym placebo były biegunka (38,5 %), wymioty (26,9 %), nudności (19,2 %), ból brzucha (19,2 %) i ból głowy (11,5 %).

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych zgłaszane podczas przyjmowania nintedanibu w okresie kontrolowanym placebo obejmowały uszkodzenie wątroby (3,8 %) i podwyższone wyniki testów czynnościowych wątroby (3,8 %). Z powodu ograniczonych danych nie jest pewne, czy ryzyko uszkodzenia polekowego wątroby u dzieci jest podobne do obserwowanego u dorosłych (patrz punkt 4.4).

W oparciu o wyniki badań nieklinicznych, w badaniu klinicznym z udziałem dzieci i młodzieży monitorowano rozwój kości, wzrost i rozwój zębów jako potencjalne ryzyka (patrz punkt 4.2, 4.4 i 5.3).

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono w trakcie leczenia nieprawidłowości w obrębie nasadowej płytki wzrostowej, który był podobny w grupach leczenia w 24. tygodniu (7,7 % w obydwu grupach leczenia). Do 52. tygodnia odsetek pacjentów, u których stwierdzono nieprawidłowości, wynosił w grupie nintedanib/nintedanib: 11,5 % i w grupie placebo/nintedanib: 15,4 %.

Odsetek pacjentów, u których stwierdzono w trakcie leczenia nieprawidłowości w badaniu stomatologicznym lub obrazowym, który wynosił 46,2 % w grupie otrzymującej nintedanib i 38,5 % w grupie otrzymującej placebo do 24. tygodnia. Do 52. tygodnia odsetek pacjentów, u których stwierdzono nieprawidłowości, wynosił w grupie nintedanib/nintedanib: 50,0 % i w grupie placebo/nintedanib: 46,2 %.

Nie ma dostępnych długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w populacji dzieci i młodzieży. Nie ma wystarczającej wiedzy o potencjalnym wpływie na wzrost, rozwój zębów, okres dojrzewania i ryzyko uszkodzenia wątroby.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie ma swoistego antidotum ani sposobu leczenia przedawkowania produktu leczniczego Ofev. U dwóch pacjentów w programie onkologicznym doszło do przedawkowania wynoszącego maksymalnie 600 mg dwa razy na dobę przez maksymalnie osiem dni. Obserwowane działania niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania nintedanibu, tzn. obejmowały zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i objawy ze strony przewodu pokarmowego. Te działania niepożądane ustąpiły u obu pacjentów. W badaniach INPULSIS jeden pacjent przypadkowo otrzymał dawkę 600 mg na dobę przez ogółem 21 dni. Wystąpiło inne niż poważne zdarzenie niepożądane (zapalenie nosa i gardła), które ustąpiło w okresie przyjmowania nieprawidłowej dawki, bez wystąpienia innych zgłoszonych zdarzeń. W razie przedawkowania należy przerwać leczenie i wdrożyć odpowiednie do sytuacji klinicznej leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej, kod ATC: L01EX09

Mechanizm działania

Nintedanib jest drobnocząsteczkowym inhibitorem kinaz tyrozynowych, w tym receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (ang. *platelet-derived growth factor receptor*, PDGFR) α i β ,

receptorów czynnika wzrostu dla fibroblastów (ang. *fibroblast growth factor receptor*, FGFR) 1-3 i VEGFR 1-3. Dodatkowo nintedanib hamuje białkową kinazę tyrozynową specyficzną dla limfocytów (Lck), białkową kinazę tyrozynową lyn (Lyn), protoonkogenną białkową kinazę tyrozynową src (Src) i kinazy receptora czynnika 1 stymulującego tworzenie kolonii (CSF1R). Nintedanib wiąże się kompetycyjnie z miejscem wiązania adenosynotrifosforanów (ang. *adenosine triphosphate*, ATP) tych kinaz i blokuje kaskady przekazywania sygnałów wewnątrzkomórkowych, które, jak wykazano, odgrywają rolę w patogenezie włóknienia tkanki w przebiegu choroby śródmiąższowej płuc.

Działanie farmakodynamiczne

W badaniach *in vitro* z użyciem komórek ludzkich wykazano, że nintedanib hamuje procesy, które przypuszczalnie biorą udział w inicjowaniu patogenezy włóknienia, uwalnianiu mediatorów profibrotycznych z komórek monocytarnych krwi obwodowej i polaryzacji makrofagów do alternatywnie aktywowanych makrofagów. Wykazano, że nintedanib hamuje podstawowe procesy włóknienia narządów, proliferację i migrację fibroblastów oraz transformację do aktywnego fenotypu miofibroblastów i wydzielanie macierzy pozakomórkowej. W badaniach na zwierzętach z wykorzystaniem wielu modeli IPF, twardziny układowej (ang. *systemic sclerosis*, SSc)/SSc-ILD, choroby śródmiąższowej płuc związanej z reumatoidalnym zapaleniem stawów (RZS-ILD) i włóknienia innych narządów nintedanib wykazywał działanie przeciwzapalne i przeciwfibrotyczne na płuca, skórę, serce, nerki i wątrobę. Nintedanib wykazywał również działanie na naczynia. Zmniejszał apoptozę komórek śródbłonna mikronaczyni skórných i osłabiał przebudowę naczyniową płuc, zmniejszając proliferację naczyniowych komórek mięśni gładkich, grubość ścian naczyń krwionośnych płuc i odsetek niedrożnych naczyń krwionośnych płuc.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF)

Skuteczność kliniczną nintedanibu badano u pacjentów z IPF w dwóch kontrolowanych placebo badaniach fazy III prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby z randomizacją, o identycznym przebiegu (INPULSIS-1 (1 199.32) i INPULSIS-2 (1 199.34)). Z badań wykluczono pacjentów z początkową wartością FVC < 50 % wartości należnej lub zdolnością dyfuzyjną gazów w płucach (DLCO, skorygowanej dla hemoglobiny) < 30 % wartości oczekiwanej w punkcie początkowym. Pacjenci byli losowo przydzielani w proporcji 3:2 do grup leczonych produktem leczniczym Ofev w dawce 150 mg lub placebo dwa razy na dobę przez 52 tygodnie.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił roczny wskaźnik spadku natężonej pojemności życiowej (ang. *forced vital capacity*, FVC). Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były zmiana od punktu początkowego w odniesieniu do całkowitej punktacji w kwestionariuszu SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) po upływie 52 tygodni i czas do pierwszego ostrego zaostrzenia IPF.

Roczny wskaźnik spadku FVC

Roczny wskaźnik spadku FVC (w ml) był znamienne mniejszy u pacjentów otrzymujących nintedanib niż u pacjentów otrzymujących placebo. Efekt leczenia był spójny w obu badaniach. W Tabeli 4 przedstawiono indywidualne i zbiorcze wyniki badań.

Tabela 4: Roczny wskaźnik spadku FVC (ml) w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań – populacja leczona

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo	
	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	204	309	219	329	423	638
Wskaźnik ¹ (SE) spadku w ciągu 52 tygodni	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Porównanie z placebo						
Różnica ¹		125,3		93,7		109,9
95 % CI		(77,7; 172,8)		(44,8 ;142,7)		(75,9; 144,0)
Wartość p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

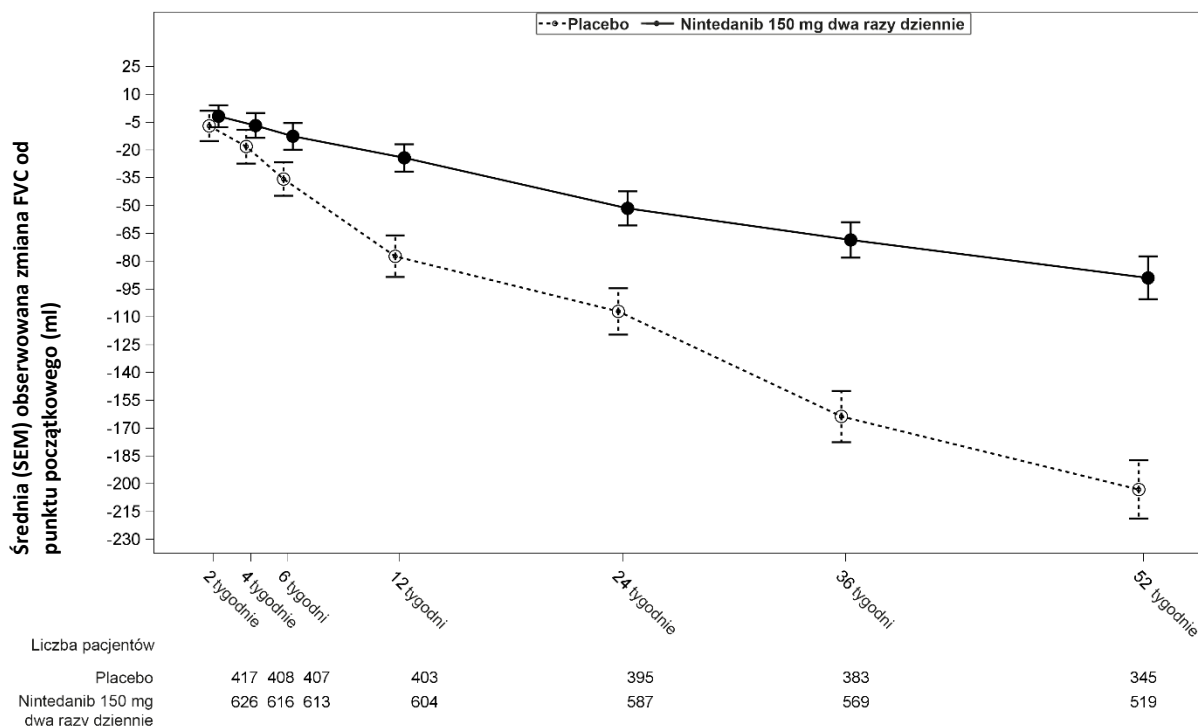
¹ Szacunkowa wartość oparta na modelu regresji dla efektów losowych.

CI: przedział ufności

W analizie czułości, w której przyjęto, że u pacjentów z brakującymi danymi w 52. tygodniu spadek FVC po ostatniej zaobserwowanej wartości byłby taki sam jak u wszystkich pacjentów otrzymujących placebo, skorygowana różnica w rocznym wskaźniku spadku między nintedanibem a placebo wynosiła 113,9 ml/rok (95 % CI 69,2; 158,5) w badaniu INPULSIS-1 oraz 83,3 ml/rok (95 % CI 37,6; 129,0) w badaniu INPULSIS-2.

Ocenę zmiany od punktu początkowego w czasie w obydwu grupach leczenia na podstawie analizy zbiorczej danych z badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2 przedstawiono na Rycinie 1.

Rycina 1: Średnia (SEM) zaobserwowana zmiana FVC od punktu początkowego (ml) w czasie – zbiorcze dane z badań INPULSIS-1 i INPULSIS-2



Analiza pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź w zakresie FVC

W obu badaniach INPULSIS odsetek pacjentów, u których wykazano odpowiedź w zakresie FVC, zdefiniowanych jako pacjenci z bezwzględnym przewidywanym zmniejszeniem procentowym FVC nieprzekraczającym 5 % (próg wskazujący na wzrastające ryzyko śmiertelności w IPF) był statystycznie wyższy w grupie otrzymującej nintedanib w porównaniu z placebo. Podobne wyniki obserwowano w analizach z zastosowaniem konserwatywnego progu 10 %. Indywidualne i zbiorcze wyniki badań przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5: Odsetek pacjentów, u których po 52 tygodniach nastąpiła odpowiedź w zakresie FVC w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań – populacja leczona

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo	
	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	204	309	219	329	423	638
Próg 5 %						
Liczba (odsetek) pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź w zakresie FVC ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Porównanie z placebo						
Iloraz szans		1,85		1,79		1,84
95 % CI		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
Wartość p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
Próg 10 %						
Liczba (odsetek) pacjentów, u których nastąpiła odpowiedź w zakresie FVC ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Porównanie z placebo						
Iloraz szans		1,91		1,29		1,58
95 % CI		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
Wartość p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Pacjenci, u których nastąpiła odpowiedź na leczenie, to pacjenci, u których nie wystąpiło bezwzględne zmniejszenie wynoszące więcej niż 5 % lub więcej niż 10 % należnego FVC %, w zależności od progu i przy ocenie FVC po 52 tygodniach.

² Na podstawie regresji logistycznej.

Czas do progresji (≥ 10 % bezwzględnego spadku wobec wartości należnej FVC % lub zgon)

W obu badaniach INPULSIS ryzyko progresji było w sposób istotny statystycznie obniżone dla pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo. W analizie zbiorczej wartość HR wynosiła 0,60, wskazując na 40 % obniżenie ryzyka progresji dla pacjentów leczonych nintedanibem w porównaniu z placebo.

Tabela 6: Częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów z ≥ 10 % bezwzględnej spadku wobec wartości należnej FVC % lub zmarłych w ciągu 52 tygodni oraz czas do wystąpienia progresji w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań – populacja leczona

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo	
	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba zagrożonych	204	309	219	329	423	638
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Porównanie z placebo ¹						
Wartość p ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Współczynnik ryzyka ³		0,53		0,67		0,60
95 % CI		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Na podstawie danych zgromadzonych do 372 dni (52 tygodnie + margines 7 dni).

² Na podstawie testu logarytmicznego rang.

³ Na podstawie modelu regresji Coxa.

Zmiana ogólnej punktacji SGRQ po 52 tygodniach od punktu początkowego

W zbiorczej analizie danych z badań INPULSIS punktacja w kwestionariuszu SGRQ w punkcie początkowym wynosiła 39,51 w grupie otrzymującej nintedanib i 39,58 w grupie otrzymującej placebo. Szacowana średnia zmiana ogólnej punktacji SGRQ od punktu początkowego do 52. tygodnia była mniejsza w grupie otrzymującej nintedanib (3,53) niż w grupie otrzymującej placebo (4,96), przy różnicy między grupami leczenia wynoszącej -1,43 (95 % CI: -3,09; 0,23; p = 0,0923). Ogółem wpływ nintedanibu na jakość życia związaną ze zdrowiem mierzoną za pomocą ogólnej punktacji SGRQ jest niewielki, co wskazuje na mniejsze pogorszenie niż w przypadku placebo.

Czas do pierwszego nagłego zaostrzenia IPF

W analizie zbiorczej badań INPULSIS niższe liczbowo ryzyko wystąpienia pierwszego ostrego zaostrzenia obserwowano u pacjentów otrzymujących nintedanib w porównaniu z placebo. Indywidualne i zbiorcze wyniki badań przedstawiono w Tabeli 7.

Tabela 7: Częstość zdarzeń niepożądanych u pacjentów z ostrym zaostrzeniem IPF w ciągu 52 tygodni i czas do wystąpienia pierwszego zaostrzenia – analiza oparta na zgłoszeniach zdarzeń przez badaczy w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań – populacja leczona

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo	
	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba zagrożonych	204	309	219	329	423	638
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Porównanie z placebo ¹						
Wartość p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Współczynnik ryzyka ³		1,15		0,38		0,64
95 % CI		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Na podstawie danych zgromadzonych do 372 dni (52 tygodnie + margines 7 dni).

² Na podstawie testu logarytmicznego rang.

³ Na podstawie modelu regresji Coxa.

W określonej wcześniej analizie czułości odsetek pacjentów z co najmniej 1 zaostrzeniem potwierdzonym przez komisję, które wystąpiło w ciągu 52 tygodni był niższy w grupie otrzymującej nintedanib (1,9 % pacjentów) niż w grupie otrzymującej placebo (5,7 % pacjentów). Analiza czasu do wystąpienia zdarzeń w postaci potwierdzonych przez komisję zaostrzeń z użyciem zbiorczych danych dała hazard względny (HR) wynoszący 0,32 (95 % CI, 0,16; 0,65; p = 0,0010).

Analiza przeżycia

W określonej wcześniej analizie zbiorczej danych dotyczących przeżycia w badaniach INPULSIS całkowita śmiertelność w ciągu 52 tygodni była niższa w grupie otrzymującej nintedanib (5,5 % pacjentów) niż w grupie otrzymującej placebo (7,8 % pacjentów). Analiza czasu do zgonu dała HR wynoszący 0,70 (95 % CI, 0,43, 1,12; p = 0,1399). Wyniki dotyczące wszystkich punktów końcowych dotyczących przeżycia (takich jak śmiertelność w trakcie leczenia i śmiertelność z powodu chorób układu oddechowego) wykazały spójną różnicę liczbową na korzyść nintedanibu.

Tabela 8: Śmiertelność z dowolnych przyczyn po 52 tygodniach w badaniach INPULSIS-1, INPULSIS-2 oraz zbiorcze dane z tych badań – populacja leczona

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 i INPULSIS-2 zbiorczo	
	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba zagrożonych	204	309	219	329	423	638
Pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Porównanie z placebo ¹						
Wartość p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Współczynnik ryzyka ³		0,63		0,74		0,70
95 % CI		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Na podstawie danych zgromadzonych do 372 dni (52 tygodnie + margines 7 dni).

² Na podstawie testu logarytmicznego rang.

³ Na podstawie modelu regresji Coxa.

Długotrwałe leczenie produktem leczniczym Ofev u pacjentów z IPF (INPULSIS-ON)

W badaniu przedłużonym prowadzonym metodą otwartej próby z zastosowaniem produktu leczniczego Ofev wzięło udział 734 pacjentów z IPF. Pacjenci, którzy ukończyli 52-tygodniowy okres leczenia w badaniu INPULSIS, otrzymywali leczenie produktem leczniczym Ofev metodą otwartej próby w badaniu przedłużonym INPULSIS-ON. Mediana czasu ekspozycji u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ofev zarówno w badaniu INPULSIS, jak i INPULSIS-ON wynosiła 44,7 miesięcy (zakres 11,9 - 68,3). Eksploracyjne punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały roczny wskaźnik spadku FVC przez okres 192 tygodni, który wynosił -135,1 (5,8) ml/rok u wszystkich leczonych pacjentów i był spójny z rocznym wskaźnikiem spadku FVC u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ofev w badaniach fazy III INPULSIS (-113,6 ml na rok). Profil zdarzeń niepożądanych produktu leczniczego Ofev w badaniu INPULSIS-ON był zgodny z profilem zdarzeń niepożądanych w badaniach fazy III INPULSIS.

Pacjenci z IPF z zaawansowanymi zaburzeniami czynności płuc (INSTAGE)

Badanie INSTAGE było 24-tygodniowym, wieloośrodkowym, wielonarodowym, prospektywnym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych badaniem klinicznym z udziałem pacjentów z IPF z zaawansowanymi zaburzeniami czynności płuc (DLCO $\leq$ 35 % wartości należnej). 136 pacjentów było leczonych produktem leczniczym Ofev w monoterapii. Wynik dotyczący pierwszorzędnego punktu końcowego wykazał zmniejszenie łącznej punktacji uzyskanej w kwestionariuszu SGRQ o -0,77 jednostek w 12. tygodniu, w oparciu o skorygowaną średnią zmianę od punktu początkowego. Porównanie *post hoc* wykazało, że spadek FVC u tych pacjentów był spójny ze spadkiem FVC u pacjentów z mniej zaawansowaną chorobą i leczonych produktem leczniczym Ofev w badaniach fazy III INPULSIS.

Profil bezpieczeństwa stosowania i tolerancji produktu leczniczego Ofev u pacjentów z IPF z zaawansowanymi zaburzeniami czynności płuc był zgodny z profilem obserwowanym w badaniach fazy III INPULSIS.

Dodatkowe dane pochodzące z badania INJOURNEY fazy IV, w którym stosowano produkt leczniczy Ofev 150 mg dwa razy na dobę łącznie z pirfenidonem

Jednoczesne leczenie nintedanibem z pirfenidonem badano w eksploracyjnym badaniu klinicznym prowadzonym metodą otwartej próby z randomizacją porównującym stosowanie nintedanibu w dawce 150 mg dwa razy na dobę łącznie z pirfenidonem (dawka zwiększana do 801 mg trzy razy na dobę) i samego nintedanibu w dawce 150 mg dwa razy na dobę u 105 randomizowanych pacjentów przez 12 tygodni. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił odsetek pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego od punktu początkowego do 12. tygodnia.

Zdarzenia niepożądane dotyczące przewodu pokarmowego występowały często i były zgodne z ustalonym profilem bezpieczeństwa każdego z leków. U pacjentów leczonych odpowiednio nintedanibem jednocześnie z pirfenidonem w porównaniu z samym nintedanibem najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były biegunka, nudności i wymioty. Średnia (SE) bezwzględna zmiana od punktu początkowego wartości FVC w 12. tygodniu wynosiła -13,3 (17,4) ml u pacjentów leczonych nintedanibem łącznie z pirfenidonem (n = 48) w porównaniu z -40,9 (31,4) ml u pacjentów leczonych samym nintedanibem (n = 44).

Inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) o fenotypie postępującym

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego Ofev badano u pacjentów z innymi przewlekłymi przebiegającymi z włóknieniem ILD o fenotypie postępującym w prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (INBUILD). Pacjenci z IPF byli wykluczeni. Pacjentów z klinicznym rozpoznaniem przewlekłej ILD przebiegającej z włóknieniem włączano, jeśli występowało u nich istotne włóknienie (cechy włóknienia zajmujące powyżej 10 %) w badaniu tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution computed tomography*, HRCT) oraz kliniczne objawy przedmiotowe progresji (zdefiniowane jako spadek FVC ≥ 10 %, spadek FVC ≥ 5 % i < 10 % z nasileniem się objawów lub pogorszeniem wyników badań obrazowych lub z nasileniem się objawów i pogorszeniem wyników badań obrazowych w okresie 24 miesięcy przed przesiewem). Pacjenci musieli mieć wartość FVC większą niż lub równą 45 % wartości należnej, a wartość DLCO musiała mieścić się w zakresie od 30 % do mniej niż 80 % wartości należnej. U pacjentów musiała występować progresja mimo leczenia uznawanego za odpowiednie w praktyce klinicznej dla danej ILD.

W sumie 663 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do otrzymywania produktu leczniczego Ofev 150 mg dwa razy na dobę lub równowartości placebo przez co najmniej 52 tygodnie. Mediana ekspozycji na produkt leczniczy Ofev przez cały okres trwania badania wynosiła 17,4 miesiąca, a średnia ekspozycja na produkt leczniczy Ofev przez cały okres trwania badania wynosiła 15,6 miesiąca. Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o obrazę włóknienia w badaniu HRCT zgodnie z oceną głównych recenzentów. Zrandomizowano 412 pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano obraz włóknienia podobny do zwykłego śródmiąższowego zapalenia płuc (ang. *usual interstitial pneumonia*, UIP), oraz 251 pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano inne obrazy włóknienia. W badaniu zdefiniowano 2 równorzędne populacje do analiz: wszyscy pacjenci (populacja całkowita) oraz pacjenci, u których w badaniu HRCT rozpoznano obraz włóknienia podobny do UIP. Pacjenci, u których w badaniu HRCT rozpoznano inne obrazy włóknienia, stanowili populację „dodatkową”.

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił roczny wskaźnik spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) (w ml) w ciągu 52 tygodni. Głównymi drugorzędowymi punktami końcowymi były bezwzględna zmiana od punktu początkowego w łącznej punktacji w skróconym kwestionariuszu King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) po upływie 52 tygodni, czas do pierwszego ostrego zaostrzenia ILD lub zgon w ciągu 52 tygodni oraz czas do zgonu w ciągu 52 tygodni.

Średni wiek pacjentów (odchylenie standardowe [standard deviation (SD, min-maks)]) wynosił 65,8 (9,8; 27 - 87) lat, a średni odsetek wartości należnej FVC 69,0 % (15,6; 42 - 137). Zasadnicze kliniczne rozpoznania ILD w grupach reprezentowanych w badaniu obejmowały alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (26,1 %), autoimmunologiczne ILD (25,6 %), idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc (18,9 %), nieklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (17,2 %) oraz inne ILD (12,2 %).

Badanie INBUILD nie miało na celu ani nie miało mocy statystycznej, aby dostarczyć dowodów na korzyść wynikającą ze stosowania nintedanibu w określonych podgrupach diagnostycznych. Wykazano spójne działania w podgrupach na podstawie rozpoznań śródmiąższowych chorób płuc. Doświadczenie dotyczące nintedanibu w bardzo rzadkich postępujących śródmiąższowych chorobach płuc przebiegających z włóknieniem jest ograniczone.

Roczny wskaźnik spadku FVC

Roczny wskaźnik spadku FVC (w ml) w ciągu 52 tygodni był istotnie mniejszy o 107,0 ml, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ofev w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (tabela 9), co odpowiadało względnej skuteczności leczenia na poziomie 57,0 %.

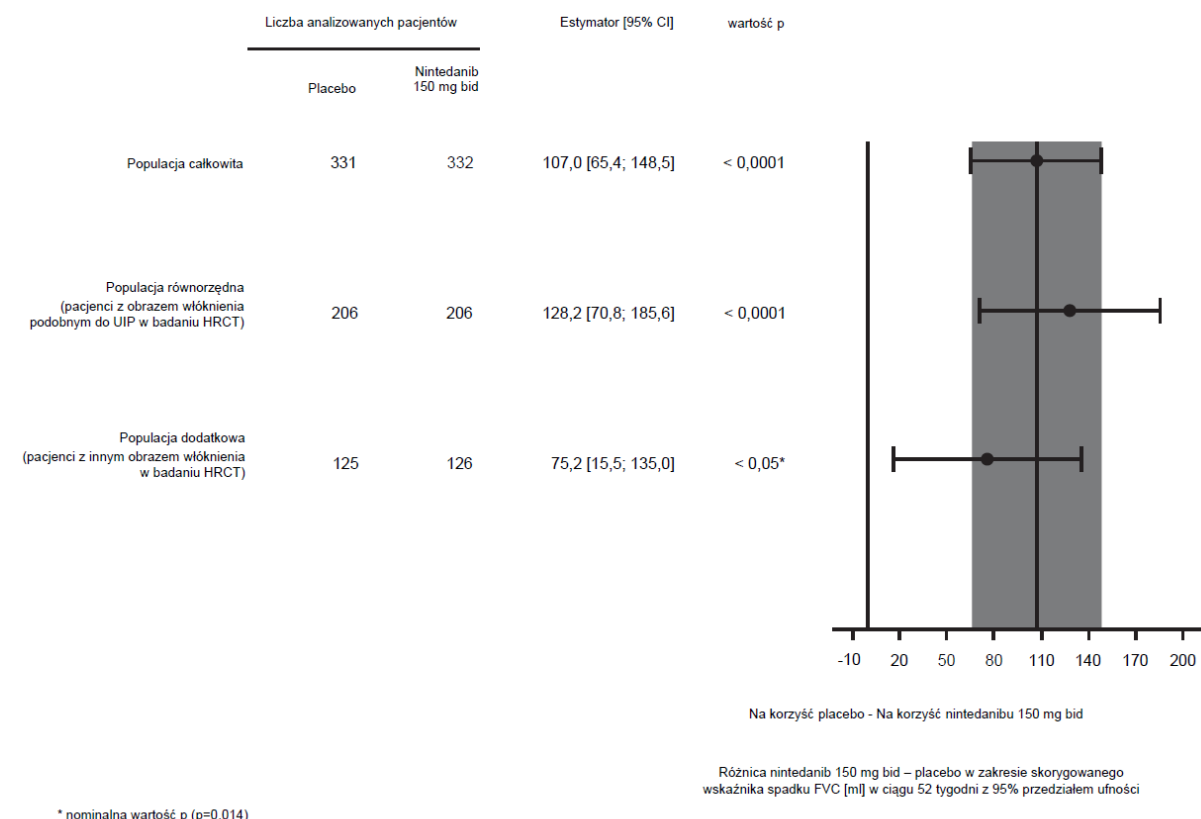
Tabela 9: Roczny wskaźnik spadku FVC (ml) w ciągu 52 tygodni

	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	331	332
Wskaźnik ¹ (SE) spadku w ciągu 52 tygodni	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Porównanie z placebo		
Różnica ¹		107,0
95 % CI		(65,4; 148,5)
wartość p		< 0,0001

¹ W oparciu o współczynnik regresji dla efektów losowych ze stałymi kategoryjnymi efektami leczenia, obrazu w badaniu HRCT, stałymi ciągłymi efektami czasu, FVC [w ml] w punkcie początkowym i włączając zależności leczenia i czasu oraz punktu początkowego i czasu.

Podobne wyniki obserwowano w równorzędnej populacji pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano obraz włóknienia podobny do UIP. Skuteczność leczenia była spójna w populacji dodatkowej pacjentów, u których w badaniu HRCT rozpoznano inny obraz włóknienia (wartość p interakcji 0,2268) (rycina 2).

Rycina 2: Wykres typu forest plot rocznego wskaźnika spadku FVC (ml) w ciągu 52 tygodni w populacjach pacjentów



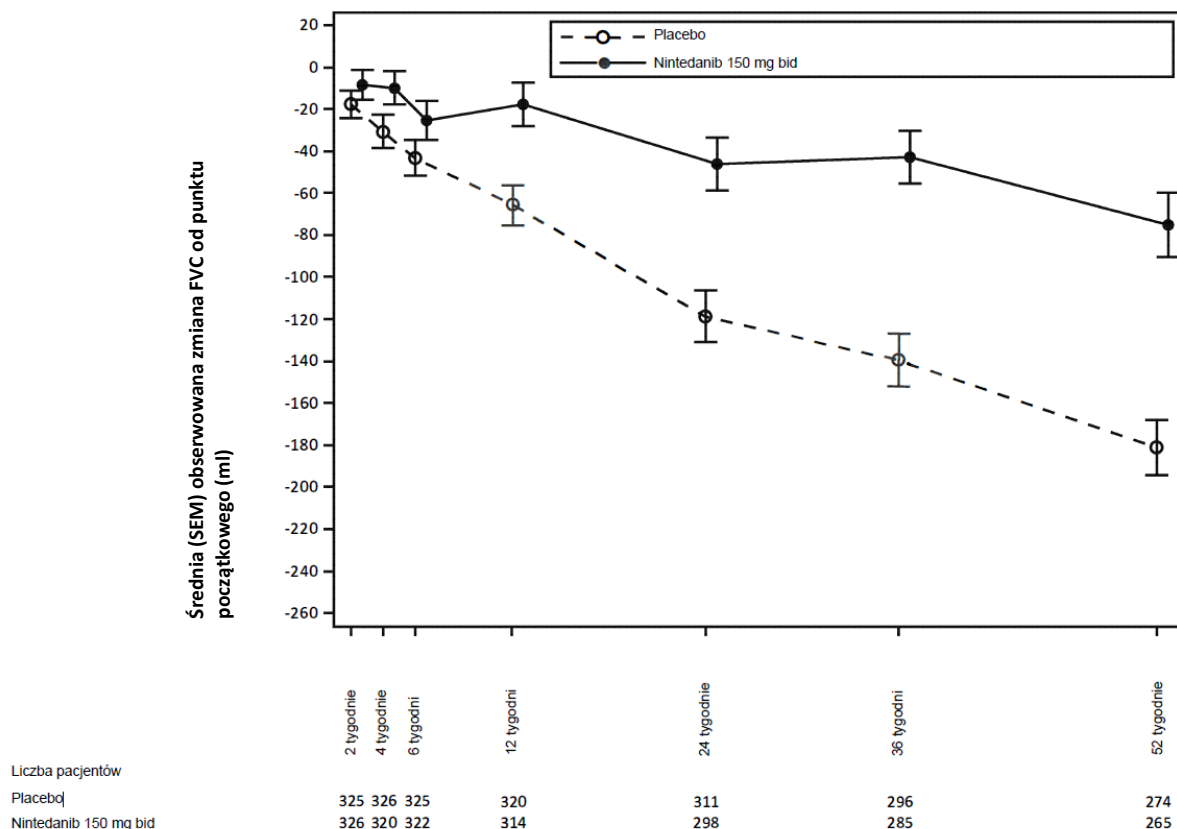
bid = dwa razy na dobę

Wyniki działania produktu leczniczego Ofev w zakresie zmniejszania rocznego wskaźnika spadku FVC potwierdzono we wszystkich określonych wcześniej analizach czułości i obserwowano spójne wyniki w określonych wcześniej podgrupach skuteczności: płeć, grupa wiekowa, rasa, wartość

należna FVC % w punkcie początkowym oraz pierwotne kliniczne rozpoznanie ILD w grupach.

Rycina 3 przedstawia ewolucję zmiany FVC od punktu początkowego w czasie w grupach leczenia.

Rycina 3: Średnia (SEM) zaobserwowana zmiana FVC od punktu początkowego (ml) w ciągu 52 tygodni



bid = dwa razy na dobę

Ponadto korzystne działanie produktu leczniczego Ofev obserwowano dla skorygowanej średniej bezwzględnej zmiany od punktu początkowego wartości należnej FVC % w 52. tygodniu.

Skorygowana średnia bezwzględna zmiana wartości należnej FVC % od punktu początkowego do 52. tygodnia była mniejsza w grupie otrzymującej nintedanib (-2,62 %) niż w grupie otrzymującej placebo (-5,86 %). Skorygowana średnia różnica między grupami leczenia wynosiła 3,24 (95 % CI: 2,09; 4,40, nominalna wartość $p < 0,0001$).

Analiza pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC

Odsetek pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC, zdefiniowanych jako pacjenci ze względnym spadkiem wartości należnej FVC % nie większym niż 5 %, był większy w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z placebo. Podobne wyniki obserwowano w analizach, w których zastosowano próg 10 % (tabela 10).

Tabela 10: Odsetek pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC w badaniu INBUILD

	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	331	332
Próg 5 %		
Liczba (%) pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Porównanie z placebo		
Iloraz szans ²		2,01
95 % CI		(1,46; 2,76)
Nominalna wartość p		< 0,0001
Próg 10 %		
Liczba (%) pacjentów z odpowiedzią w zakresie FVC ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Porównanie z placebo		
Iloraz szans ²		1,42
95 % CI		(1,04; 1,94)
Nominalna wartość p		0,0268

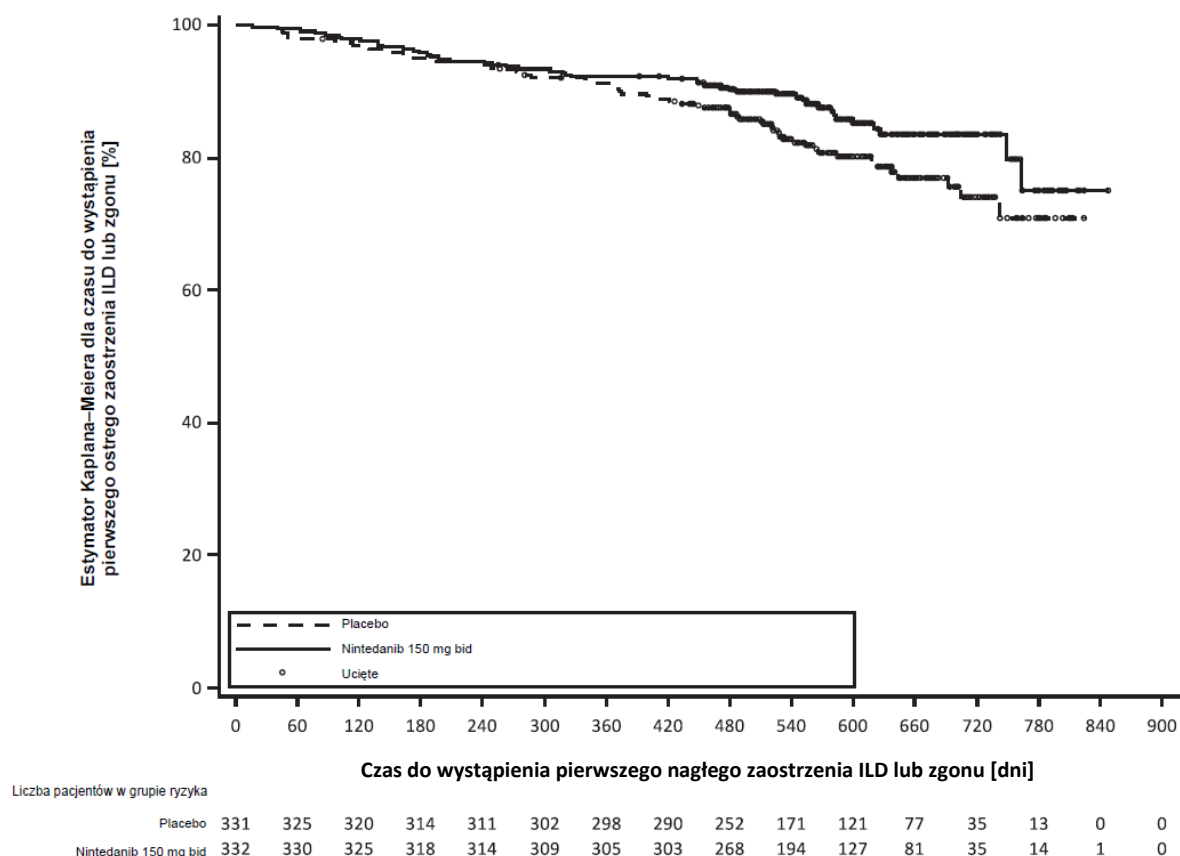
¹ Pacjenci z odpowiedzią na leczenie to pacjenci, u których nie wystąpił względny spadek wynoszący więcej niż 5 % lub więcej niż 10 % wartości należnej FVC %, w zależności od progu i z oceną FVC po upływie 52 tygodni (pacjentów z brakującymi danymi po upływie 52 tygodni uznawano za pacjentów bez odpowiedzi).

² Na podstawie modelu regresji logistycznej ze współzmienną ciągłą będącą wartością należną FVC % w punkcie początkowym i współzmienną binarną będącą obrazem w badaniu HRCT

Czas do pierwszego ostrego zaostrzenia ILD lub zgonu

Przez cały czas trwania badania odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie pierwszego ostrego zaostrzenia ILD lub zgon, wynosił 13,9 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev i 19,6 % w grupie otrzymującej placebo. HR wynosił 0,67 (95 % CI: 0,46; 0,98; nominalna wartość p = 0,0387), co wskazuje na 33 % zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzenia ILD lub zgonu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ofev w porównaniu z placebo (rycina 4).

Rycina 4: Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu do wystąpienia pierwszego nagłego zaostrzenia ILD lub zgonu przez cały okres trwania badania



bid = dwa razy na dobę

Analiza przeżycia

Ryzyko zgonu było mniejsze w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z grupą placebo. HR wynosił 0,78 (95 % CI: 0,50; 1,21; nominalna wartość $p = 0,2594$), co wskazuje na 22 % zmniejszenie ryzyka zgonu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ofev w porównaniu z placebo.

Czas do progresji (≥ 10 % bezwzględny spadek wartości należnej FVC %) lub zgonu

W badaniu INBUILD ryzyko progresji (≥ 10 % bezwzględny spadek wartości należnej FVC %) lub zgonu było mniejsze u pacjentów leczonych produktem leczniczym Ofev. Odsetek pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, wynosił 40,4 % w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev i 54,7 % w grupie otrzymującej placebo. HR wynosił 0,66 (95 % CI: 0,53; 0,83; $p = 0,0003$), co wskazuje na 34 % zmniejszenie ryzyka progresji (≥ 10 % bezwzględny spadek wartości należnej FVC %) lub zgonu u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ofev w porównaniu z placebo.

Jakość życia

Skorygowana średnia zmiana od punktu początkowego w łącznej punktacji uzyskanej w kwestionariuszu K-BILD po upływie 52 tygodni wynosiła -0,79 jednostek w grupie otrzymującej placebo oraz 0,55 w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev. Różnica między grupami leczenia wynosiła 1,34 (95 % CI: -0,31; 2,98; nominalna wartość $p = 0,1115$).

Skorygowana średnia bezwzględna zmiana w punktacji od punktu początkowego uzyskanej na podstawie kwestionariusza dotyczącego jakości życia z włóknieniem płuc (ang. *Living with Pulmonary Fibrosis*, L-PF) w domenie dotyczącej duszności po upływie 52 tygodni wynosiła 4,28 w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 7,81 w grupie otrzymującej placebo. Skorygowana średnia różnica między grupami na korzyść produktu leczniczego Ofev wynosiła -3,53

(95 % CI: -6,14; -0,92; nominalna wartość $p = 0,0081$). Skorygowana średnia bezwzględna zmiana w punktacji od punktu początkowego uzyskanej w domenie objawów włóknienia płuc L-PF dotyczącej kaszlu po upływie 52 tygodni wynosiła -1,84 w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev w porównaniu z 4,25 w grupie otrzymującej placebo. Skorygowana średnia różnica między grupami na korzyść produktu leczniczego Ofev wynosiła -6,09 (95 % CI: -9,65; -2,53; nominalna wartość $p = 0,0008$).

Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD)

Skuteczność kliniczną produktu leczniczego Ofev badano u pacjentów z SSc-ILD w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (SENSCIS). U pacjentów zdiagnozowano SSc-ILD w oparciu o kryteria klasyfikacji twardziny układowej (ang. *systemic sclerosis*, SSc) Amerykańskiego Kolegium Reumatologii/Europejskiej Ligi Walki z Reumatyzmem z 2013 r. i badanie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (ang. *high resolution computed tomography*, HRCT) klatki piersiowej przeprowadzone w ciągu ostatnich 12 miesięcy. W sumie 580 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do otrzymywania produktu leczniczego Ofev 150 mg dwa razy na dobę lub równowartości placebo przez co najmniej 52 tygodnie, z czego 576 pacjentów otrzymało leczenie. Randomizacja była stratyfikowana w oparciu o status przeciwciał przeciw topoizomerazie (ang. *antitopoisomerase antibody*, ATA). Niektórzy pacjenci otrzymywali zaślepienie leczenia w ramach badania przez okres do 100 tygodni (mediana ekspozycji na produkt leczniczy Ofev wynosiła 15,4 miesiąca; średnia ekspozycja na produkt leczniczy Ofev wynosiła 14,5 miesiąca).

Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił roczny wskaźnik spadku natężonej pojemności życiowej (FVC) w ciągu 52 tygodni. Kluczowymi drugorzędowymi punktami końcowymi były bezwzględna zmiana od punktu początkowego w wyniku na zmodyfikowanej skali oceny skóry Rodnana (ang. *modified Rodnan Skin Score*, mRSS) po upływie 52 tygodni oraz bezwzględna zmiana od punktu początkowego w całkowitej punktacji w kwestionariuszu SGRQ (Saint George's Respiratory Questionnaire) po upływie 52 tygodni.

Kobiety stanowiły 75,2 % całej populacji pacjentów. Średnia (odchylenie standardowe [ang. *standard deviation*, SD, min-maks]) wieku wynosiła 54,0 (12,2; 20-79) lata. Ogółem 51,9 % pacjentów miało rozsianą skórą twardzinę układową (SSc), a 48,1 % pacjentów miało ograniczoną skórą SSc. Średni (SD) czas od pierwszego wystąpienia objawu innego niż objaw Raynauda wynosił 3,49 (1,7) roku. 49,0 % pacjentów otrzymywało stabilną dawkę mykofenolanu w punkcie początkowym (46,5 % otrzymywało mykofenolan mofetylu, 1,9 % mykofenolan sodu, 0,5 % kwas mykofenolowy). Profil bezpieczeństwa stosowania u pacjentów stosujących mykofenolan lub niestosujących mykofenolanu w punkcie początkowym był porównywalny.

Roczny wskaźnik zmniejszenia się FVC

Roczny wskaźnik obniżenia FVC (w ml) w ciągu 52 tygodni był istotnie mniejszy, tj. o 41,0 ml, u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Ofev w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo (tabela 11), co odpowiadało względnej skuteczności leczenia na poziomie 43,8 %.

Tabela 11: Roczny wskaźnik obniżenia FVC (w ml) w ciągu 52 tygodni

	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	288	287
Wskaźnik ¹ (SE) obniżenia w ciągu 52 tygodni	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Porównanie z placebo		
Różnica ¹		41,0
95 % CI		(2,9; 79,0)
Wartość p		< 0,05

¹ W oparciu o współczynnik regresji dla efektów losowych ze stałymi kategorycznymi efektami leczenia, statusu ATA, płci, stałymi ciągłymi efektami czasu, FVC [w ml] w punkcie początkowym, wieku, wzrostu i włączając zależności leczenia i czasu oraz punktu początkowego i czasu. Efekt losowy został włączony do określonego dla pacjenta punktu przecięcia i czasu. Błędy wewnątrzosobnicze były modelowane

z wykorzystaniem nieustrukturyzowanej macierzy wariancji-kowariancji. Zmienność osobnicza była modelowana z wykorzystaniem komponentów wariancyjnych macierzy wariancji-kowariancji.

Wpływ produktu leczniczego Ofev na roczny wskaźnik spadku FVC był zbliżony we wszystkich uprzednio określonych analizach wrażliwości i nie wykryto żadnej heterogenności w uprzednio określonych podgrupach (np. w podziale według wieku, płci i stosowania mykofenolanu).

Dodatkowo obserwowano podobny wpływ na inne punkty końcowe dotyczące czynności płuc, np. bezwzględna zmiana wartości FVC w ml od punktu początkowego po upływie 52 tygodni (rycina 5 i tabela 12) oraz odsetek obniżenia FVC wyrażony w % wartości należnej po upływie 52 tygodni (tabela 13), które dostarczyły dodatkowych dowodów na wpływ produktu leczniczego Ofev na spowolnienie progresji SSc-ILD. Ponadto u mniejszej liczby pacjentów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev obserwowano bezwzględne obniżenie > 5 % wartości należnej (20,6 % w grupie produktu leczniczego Ofev w porównaniu z 28,5 % w grupie placebo, OR = 0,65; p = 0,0287). Względne obniżenie FVC w ml > 10 % było porównywalne w obu grupach (16,7 % w grupie produktu leczniczego Ofev w porównaniu z 18,1 % w grupie placebo, OR = 0,91; p = 0,6842). W tych analizach w miejsce brakujących wartości FVC po upływie 52 tygodni wstawiono najgorsze wartości obserwowane u pacjenta w trakcie leczenia.

Z analizy eksploracyjnej danych do 100. tygodnia (maksymalny okres leczenia w badaniu SENSICIS) wynikało, że wpływ leczenia produktem leczniczym Ofev na spowalnianie progresji SSc-ILD utrzymywał się po upływie 52 tygodni.

Rycina 5: Średnia (SEM) zaobserwowana zmiana FVC od punktu początkowego (ml) w ciągu 52 tygodni

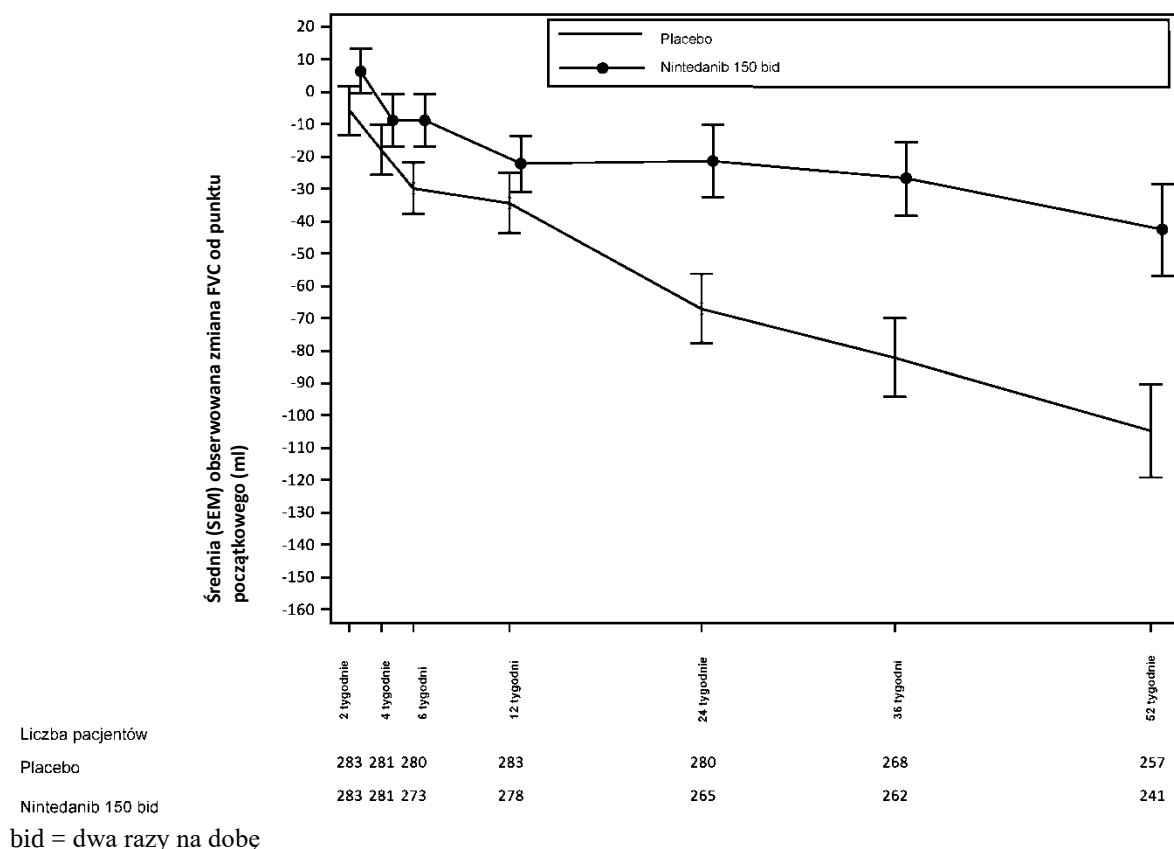


Tabela 12: Bezwzględna zmiana od punktu początkowego wartości FVC (w ml) po upływie 52 tygodni

	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	288	288
Średnia (SD) w punkcie początkowym	2 541,0 (815,5)	2 458,5 (735,9)
Średnia ¹ (SE) zmiana od punktu początkowego po upływie 52 tygodni	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Porównanie z placebo		
Średnia ¹		46,4
95 % CI		(8,1; 84,7)
Wartość p		< 0,05

¹ W oparciu o model mieszany z powtarzanymi pomiarami (ang. *Mixed Model for Repeated Measures*, MMRM), ze stałymi kategorycznymi efektami statusu ATA, wizyty, zależności leczenia i wizyty, punktu początkowego i wizyty, wieku, płci i wzrostu. Wizyta była powtarzanym pomiarem. Błędy wewnątrzosobnicze były modelowane z wykorzystaniem nieustrukturyzowanej macierzy wariancji-kowariancji. Skorygowana średnia została obliczona w oparciu o wszystkich analizowanych pacjentów w modelu (nie tylko pacjentów z pomiarem w punkcie początkowym i 52. tygodniu).

Tabela 13: Roczny wskaźnik obniżenia FVC (% wartości należnej) w ciągu 52 tygodni

	Placebo	Ofev 150 mg dwa razy na dobę
Liczba analizowanych pacjentów	288	287
Wskaźnik ¹ (SE) obniżenia w ciągu 52 tygodni	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Porównanie z placebo		
Różnica ¹		1,15
95 % CI		(0,09; 2,21)
Wartość p		< 0,05

¹ W oparciu o współczynnik regresji dla efektów losowych ze stałymi kategorycznymi efektami leczenia, statusu ATA, stałymi ciągłymi efektami czasu, FVC [% wartości należnej] w punkcie początkowym i włączając zależności leczenia i czasu oraz punktu początkowego i czasu. Efekt losowy został włączony do określonego dla pacjenta punktu przecięcia i czasu. Błędy wewnątrzosobnicze były modelowane z wykorzystaniem nieustrukturyzowanej macierzy wariancji-kowariancji. Zmienność osobnicza była modelowana z wykorzystaniem komponentów wariancyjnych macierzy wariancji-kowariancji.

Zmiana od punktu początkowego w wyniku na zmodyfikowanej skali oceny skóry Rodnana (mRSS) po upływie 52 tygodni

Skorygowana średnia bezwzględnej zmiany od punktu początkowego w wyniku na skali mRSS po upływie 52 tygodni była porównywalna w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev (-2,17 (95 % CI -2,69; -1,65)) i w grupie placebo (-1,96 (95 % CI -2,48; -1,45)). Różnica w skorygowanej średniej między grupami leczenia wynosiła -0,21 (95 % CI -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Zmiana od punktu początkowego w całkowitej punktacji w kwestionariuszu SGRQ po upływie 52 tygodni

Skorygowana średnia bezwzględnej zmiany od punktu początkowego w całkowitej punktacji SGRQ po upływie 52 tygodni była porównywalna w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev (0,81 (95 % CI -0,92; 2,55)) i w grupie placebo (-0,88 (95 % CI -2,58; 0,82)). Różnica w skorygowanej średniej między grupami leczenia wynosiła 1,69 (95 % CI -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Analiza przeżycia

Śmiertelność dla całego badania była porównywalna w grupie otrzymującej produkt leczniczy Ofev (N = 10; 3,5 %) i w grupie placebo (N = 9; 3,1 %). Na podstawie analizy czasu do zgonu dla całego badania uzyskano HR równy 1,16 (95 % CI 0,47; 2,84; p = 0,7535).

Odstęp QT

W dedykowanym badaniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym zanotowano pomiary QT/QTc, które wykazały, że pojedyncza dawka doustna 200 mg nintedanibu, jak również wielokrotne dawki

doustne 200 mg nintedanibu podawane dwa razy na dobę przez 15 dni nie spowodowały wydłużenia odstępu QTcF.

Dzieci i młodzież

Klinicznie istotne, postępujące, przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ang. interstitial lung disease – ILD) oraz choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną produktu leczniczego Ofev u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z klinicznie istotnymi, przebiegającymi z włóknieniem śródmiąższowymi chorobami płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) badano w eksploracyjnym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (InPedILD 1199.337).

Pacjentów zrandomizowano w stosunku 2:1 do otrzymywania produktu leczniczego Ofev dwa razy na dobę (dawki dostosowane do masy ciała, w tym stosowanie kapsułki 25 mg) lub równowartości placebo przez 24 tygodnie, po czym następowało leczenie nintedanibem metodą otwartej próby przez okres, który był różny. Dozwolone było stosowanie standardów opieki, jeśli lekarz prowadzący uznał, że istnieje ku temu wskazania kliniczne.

Głównymi celami badania InPedILD była ocena zależności ekspozycji od dawki i bezpieczeństwa stosowania nintedanibu u dzieci i młodzieży z klinicznie istotną, przebiegającą z włóknieniem ILD. Skuteczność oceniano jedynie jako cel drugorzędowy.

Do badania InPedILD włączono dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat z klinicznie istotną, przebiegającą z włóknieniem ILD i FVC wynoszącą co najmniej 25 % wartości należnej. Pacjentów sklasyfikowano jako chorujących na przebiegającą z włóknieniem ILD na podstawie dowodu włóknienia w dwóch badaniach HRCT (przy czym jedno badanie HRCT musiało być wykonane w ciągu ostatnich 12 miesięcy) lub dowodu włóknienia w biopsji płuc i w jednym badaniu HRCT przeprowadzonym w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

Klinicznie istotną chorobę zdefiniowano jako wynik ≥ 3 według klasyfikacji Fana lub udokumentowany dowód progresji klinicznej w dowolnych ramach czasowych. Dowodem progresji klinicznej były względny spadek FVC ≥ 10 % wartości należnej, względny spadek FVC o 5 - 10 % wartości należnej z zaostreniem objawów, zaostrenie włóknienia w badaniu HRCT lub wyniki innych pomiarów klinicznego zaostrenia przypisywane postępującemu włóknieniu płuc (np. zwiększone zapotrzebowanie na tlen, zmniejszona pojemność dyfuzyjna), niemniej nie było to wymogiem włączenia do badania dla pacjentów z wynikiem ≥ 3 według klasyfikacji Fana.

W sumie zrandomizowano 39 pacjentów (61,5 % płci żeńskiej). Charakterystyka podstawowa:

- 6-11 lat: 12 pacjentów, 12-17 lat: 27 pacjentów. Średnia [odchylenie standardowe (SD)] wieku wynosiła 12,6 (3,3) roku.
- Średnia (SD) masy ciała wynosiła 42,2 kg (17,8 kg); 6 - 11 lat: 26,6 kg (10,4 kg), 12 - 17 lat: 49,1 kg (16,0 kg).
- Ogólny średni z-score dla BMI do wieku w punkcie początkowym (SD) wynosił -0,6 (1,8).
- Ogólny średni z-score dla FVC (SD) w punkcie początkowym wynosił -3,5 (1,9).

Najczęstszymi pojedynczymi zasadniczymi rozpoznaniem ILD u pacjentów włączonych do badania były:

- „Niedobór białka czynnika powierzchniowego” (nintedanib: 26,9 %; placebo: 38,5 %),
- „Twardzina układowa” (nintedanib: 15,4 %; placebo: 23,1 %),
- „Toksyczne/popromienne/indukowane lekami zapalenie płuc” (nintedanib: 11,5 %; placebo: 7,7 %),
- „Przewlekłe alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych” zgłaszano u 2 pacjentów (nintedanib: 7,7%).
- Pozostałymi zasadniczymi rozpoznaniem ILD zgłaszanymi każdorazowo dla 1 pacjenta były:

- włóknienie po przeszczepieniu macierzystych komórek krwiotwórczych (HSCT),
- młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów,
- młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów,
- zapalenie skórno-mięśniowe,
- złuszczone śródmiąższowe zapalenie płuc,
- grypa H1N1,
- rozpoznane niejasne (przewlekła rozsiana choroba płuc),
- zespół COPA,
- mutacja genu COPA,
- nieodróżniona choroba tkanki łącznej,
- poinfekcyjne zarostowe zapalenie oskrzelików,
- nieokreślonaILD,
- idiopatyczność,
- waskulopatia zależna od STING.

Wyniki dotyczące pierwszorzędowych punktów końcowych były następujące:

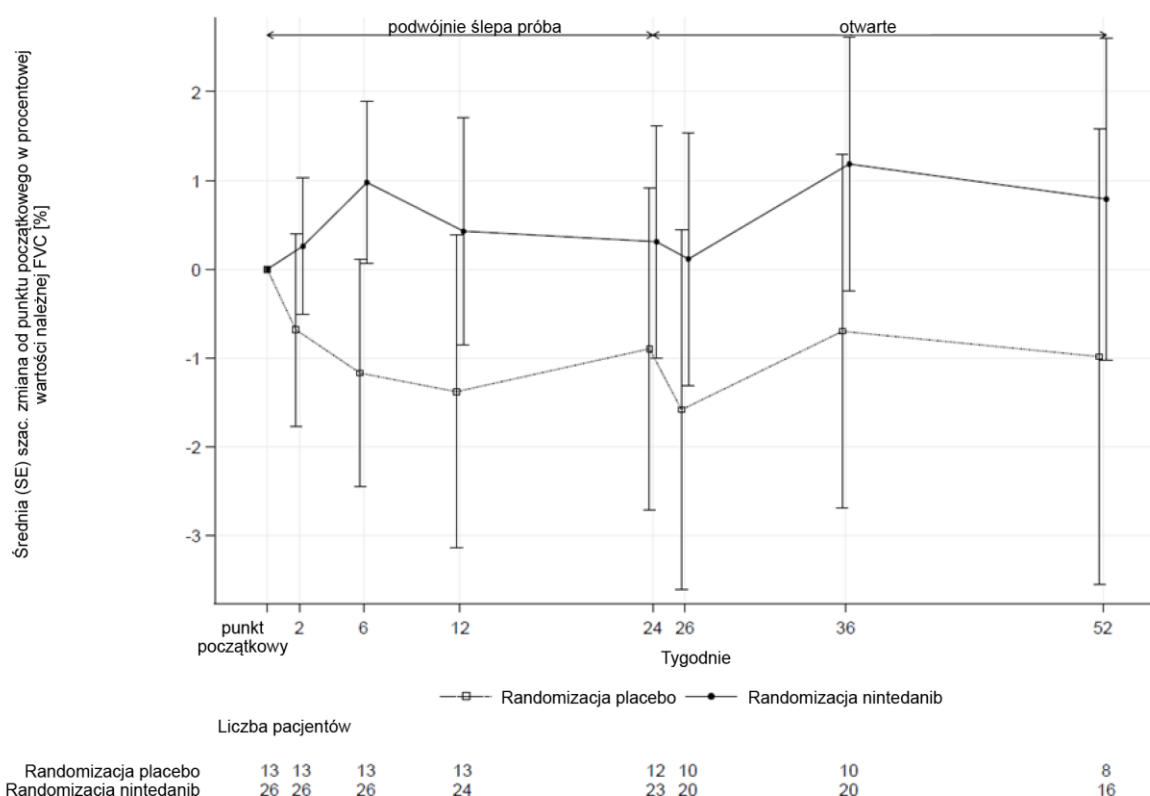
- **Ekspozycja na nintedanib:**
 - o Ekspozycja na nintedanib opisana jako $AUC_{\tau,ss}$ na podstawie próbek pobranych przy stężeniu w stanie stacjonarnym była zasadniczo podobna u dzieci i młodzieży oraz porównywalna do $AUC_{\tau,ss}$ obserwowanego u dorosłych (patrz punkt 5.2).
- **Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia (24. tydzień):**
 - o Grupa otrzymująca nintedanib: 84,6 % pacjentów (6 - 11 lat: 75,0 %, 12 - 17 lat: 88,9 %)
 - o Grupa otrzymująca placebo: 84,6 % pacjentów (6 - 11 lat: 100 %, 12 - 17 lat: 77,8 %)

Zmiana wartości należnej natężonej pojemności życiowej (FVC %) od punktu początkowego była drugorzędowym punktem końcowym dotyczącym skuteczności. Wyniki (rycina 6):

- **24. tydzień:**
 - o Grupa otrzymująca nintedanib: skorygowana średnia zmiana = 0,31 (95 % CI: -2,36; 2,98)
 - o Grupa otrzymująca placebo: skorygowana średnia zmiana = -0,89 (95 % CI: -4,61; 2,82)
 - o Różnica wartości należnej FVC % wynosiła 1,21 (95 % CI -3,40; 5,81) na korzyść nintedanibu.
- **52. tydzień:**
 - o Grupa otrzymująca nintedanib po randomizacji: skorygowana średnia zmiana = 0,79 (95% CI: -2,95; 4,53)
 - o Grupa otrzymująca placebo po randomizacji: skorygowana średnia zmiana = -0,98 (95% CI: -6,26; 4,30)

W odniesieniu do punktu końcowego obejmującego wartość należną FVC % oraz wielu innych eksploracyjnych punktów końcowych dotyczących skuteczności obserwowano dużą zmienność w zakresie odpowiedzi na leczenie nintedanibem wśród pacjentów w populacji dzieci i młodzieży.

Rycina 6: Skorygowana średnia (SE) bezwzględnej zmiany od punktu początkowego wartości należnej FVC % przez 52 tygodnie - populacja leczona*



* Po 24 tygodniach leczenia wszyscy pacjenci otrzymali nintedanib w otwartej części badania.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ofev we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w IPF.

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Ofev w populacji dzieci w wieku poniżej 6 lat z przebiegającymi z włóknieniemILD (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Nintedanib osiąga maksymalne stężenie w osoczu około 2-4 godziny po doustnym podaniu miękkiej kapsułki żelatynowej po posiłku (zakres: 0,5 - 8 godzin). Bezwzględna dostępność biologiczna dawki 100 mg u zdrowych ochotników wynosiła 4,69 % (90 % CI: 3,615 - 6,078). Wchłanianie i dostępność biologiczna zmniejszyły się wskutek efektów działania nośnika i znaczącego metabolizmu pierwszego przejścia. Ekspozycja na nintedanib zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 50 do 450 mg raz na dobę i od 150 do 300 mg dwa razy na dobę. Stężenie leku w osoczu w stanie stacjonarnym było osiągane najpóźniej w ciągu jednego tygodnia.

Po spożyciu posiłku ekspozycja na nintedanib była zwiększona o około 20 % w porównaniu z podawaniem na czczo (CI: 95,3 - 152,5 %), a wchłanianie było opóźnione (mediana t_{maks} na czczo: 2,00 godz.; po posiłku: 3,98 godz.).

W badaniu *in vitro* wymieszanie kapsułek nintedanibu z niewielką ilością musu jabłkowego lub budyniu czekoladowego na maksymalnie 15 minut nie miało wpływu na jakość farmaceutyczną. W przypadku dłuższej ekspozycji na miękki pokarm obserwowano pęcznienie i deformację kapsułek w wyniku wchłaniania wody przez żelatynową osłonkę kapsułki. Dlatego nie oczekuje się, aby przyjmowanie kapsułek z miękkim pokarmem wpływało na działanie kliniczne, jeśli będą przyjmowane natychmiast.

W badaniu względnej biodostępności nintedanibu po podaniu pojedynczej dawki zdrowym dorosłym mężczyznom, podawanej w postaci jednej miękkiej kapsułki żelatynowej 100 mg lub czterech miękkich kapsułek żelatynowych 25 mg, biodostępność była podobna w obu przypadkach.

Dystrybucja

Nintedanib podlega co najmniej dwufazowej kinetyce dyspozycji leku. Po infuzji dożylniej zaobserwowano dużą objętość dystrybucji (V_{ss} : 1 050 L, 45,0 % gCV).

Wiązanie nintedanibu z białkami ludzkiego osocza w warunkach *in vitro* jest duże, osiągając 97,8 %. Uważa się, że nintedanib wiąże się głównie z albuminami surowicy. Ulega głównie preferencyjnej dystrybucji w osoczu, osiągając proporcję krew: osocze wynoszącą 0,869.

Metabolizm

Nintedanib jest głównie metabolizowany w drodze hydrolitycznego rozszczepienia przez esterazy, prowadzącego do utworzenia wolnej reszty kwasowej BIBF 1202. BIBF 1202 ulega następnie glukuronidacji przez enzymy urydno 5'-difosforo-glukuronosyltransferazy (UGT), takie jak UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8, i UGT 1A10 do glukuronianu BIBF 1202.

Metabolizm nintedanibu tylko w niewielkim stopniu zachodzi przy udziale enzymów CYP, z których głównym enzymem biorącym udział w metabolizmie nintedanibu jest CYP 3A4. W badaniu ADME obejmującym ludzi nie wykryto w osoczu głównego metabolitu zależnego od szlaku CYP. W warunkach *in vitro* metabolizm zależny od CYP stanowi około 5 % w porównaniu z około 25 % dla rozkładu przez esterazy. W badaniach nieklinicznych nintedanib, BIBF 1202 i glukuronian BIBF 1202 nie hamowały ani nie indukowały enzymów CYP. Dlatego też nie należy się spodziewać występowania interakcji lekowych między nintedanibem a substratami CYP, inhibitorami CYP ani induktorami CYP.

Eliminacja

Całkowity klirens osoczowy po infuzji dożylniej był duży (CL: 1 390 ml/min, 28,8 % gCV). Wydalanie niezmienionej substancji czynnej z moczem w ciągu 48 godzin wynosiło około 0,05 % dawki (31,5 % gCV) po podaniu doustnym i około 1,4 % dawki (24,2 % gCV) po podaniu dożylnym; klirens nerkowy wynosił 20 ml/min (32,6 % gCV). Główną drogą eliminacji dawki radioaktywnej po doustnym podaniu nintedanibu znakowanego węglem [14 C] było wydalanie z żółcią/stolcem (93,4 % dawki; 2,61 % gCV). Wydalanie przez nerki miało niewielki udział w ogólnym klirensie (0,649 % dawki; 26,3 % gCV). Do całkowitej eliminacji leku (ponad 90 %) dochodziło w ciągu 4 dni po podaniu. Końcowy okres półtrwania nintedanibu wynosił od 10 do 15 godzin (gCV % około 50 %).

Liniowość lub nielineowość

Farmakokinetyka (PK) nintedanibu może być uważana za liniową w odniesieniu do czasu (tzn. dane po podaniu pojedynczej dawki mogą być zastosowane w sytuacji podawania wielokrotnego). Kumulacja po podaniu wielokrotnym wynosiła 1,04-krotność dla C_{max} i 1,38-krotność dla AUC_{τ} . Stężenie minimalne nintedanibu utrzymywało się na stałym poziomie przez ponad rok.

Transport

Nintedanib jest substratem P-gp. Możliwość interakcji między nintedanibem a tym nośnikiem, patrz punkt 4.5. W warunkach *in vitro* wykazano, że nintedanib nie jest substratem ani inhibitorem OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ani MRP-2. Nintedanib nie jest także substratem BCRP. W warunkach *in vitro* zaobserwowano tylko słabe działanie hamujące OCT-1, BCRP i P-gp, które ma małe znaczenie kliniczne. To samo dotyczy nintedanibu jako substratu OCT-1.

Analiza farmakokinetyki populacyjnej w szczególnych populacjach pacjentów

Właściwości farmakokinetyczne nintedanibu były podobne u zdrowych ochotników, pacjentów z IPF, pacjentów z innymi przewlekłymi przebiegającymi z włóknieniemILD o fenotypie postępującym, pacjentów z SSc-ILD oraz u pacjentów onkologicznych. Na podstawie wyników analizy populacyjnej PK (PopPK) pacjentów z IPF i niedrobnokomórkowym rakiem płuc (NSCLC) (N = 1 191) i badań opisowych na ekspozycję na nintedanib nie miała wpływu płeć (skorygowana o masę ciała), łagodne i umiarkowane zaburzenie czynności nerek (obliczone na podstawie klirensu kreatyniny), spożywanie

alkoholu ani genotyp P-gp.

Analizy PopPK wykazały umiarkowany wpływ wieku, masy ciała i rasy na ekspozycję (patrz poniżej). Biorąc pod uwagę dużą międzyosobniczą zmienność ekspozycji obserwowane umiarkowane wpływy uważa się za nieistotne klinicznie (patrz punkt 4.4).

Wiek

Ekspozycja na nintedanib wzrastała liniowo wraz z wiekiem. $AUC_{\tau,ss}$ było zmniejszone o 16 % u 45-letniego pacjenta i zwiększone o 13 % u 76-letniego pacjenta w odniesieniu do pacjenta o medianie wieku 62 lat. Zakres wieku pacjentów objętych analizą wynosił od 29 do 85 lat; około 5 % pacjentów z tej populacji miało ponad 75 lat. W oparciu o model PopPK zwiększenie ekspozycji na nintedanib o około 20 - 25 % zaobserwowano u pacjentów w wieku ≥ 75 lat w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 65 lat.

Dzieci i młodzież

Na podstawie analizy danych farmakokinetycznych pochodzących z badania InPedILD (1199.337) podanie doustne nintedanibu zgodnie z algorytmem dawkowania opartym na masie ciała prowadziło do ekspozycji w zakresie obserwowanym u pacjentów dorosłych. Obserwowana średnia geometryczna (geometryczny współczynnik zmienności) ekspozycji wyrażonej jako $AUC_{\tau,ss}$ wynosiła 175 ng/ml·godz. (85,1 %) i 167 ng/ml·godz. (83,6 %) odpowiednio u 10 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat i u 23 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat.

Analizy ekspozycji-odpowiedzi na podstawie danych z badania InPedILD wykazały zależność podobną do E_{max} między ekspozycją a wartością należną FVC % oraz z-score FVC, popartą danymi dotyczącymi osób dorosłych. Dla wartości należnej FVC % EC_{50} wynosiło 4,4 ng/ml (względny błąd standardowy: 28,6%), a dla z-score FVC EC_{50} wynosiło 5,0 ng/ml (względny błąd standardowy: 75,3%).

Nintedanibu nie badano u dzieci i młodzieży z zaburzeniem czynności wątroby.

U dzieci i młodzieży z przebiegającą z włóknieniemILD i łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) modelowanie farmakokinetyki populacyjnej wskazuje, że zalecane zmniejszenie dawki (patrz punkt 4.2) skutkowałoby ekspozycją zgodną z ekspozycją na nintedanib u dorosłych pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) przy odpowiedniej zalecanej zmniejszonej dawce.

Masa ciała

Zaobserwowano odwrotną korelację pomiędzy masą ciała a ekspozycją na nintedanib. $AUC_{\tau,ss}$ było zwiększone o 25 % u ważącego 50 kg pacjenta (5. percentyl) i zmniejszone o 19 % u ważącego 100 kg pacjenta (95. percentyl) w odniesieniu do pacjenta o medianie masy 71,5 kg.

Rasa

Średnia ekspozycja populacji na nintedanib była o 33 % - 50 % większa u pacjentów z Chin, Tajwanu i Indii oraz o 16 % większa u pacjentów z Japonii, natomiast o 16 % - 22 % mniejsza u pacjentów z Korei, w porównaniu z pacjentami rasy białej (skorygowana o masę ciała). Dane pochodzące od pacjentów rasy czarnej były bardzo ograniczone, ale mieściły się w tym samym zakresie co dane pacjentów rasy białej.

Zaburzenie czynności wątroby

W badaniu fazy I, w którym oceniano stosowanie pojedynczej dawki nintedanibu, ekspozycja na nintedanib oceniana na podstawie C_{max} i AUC była 2,2-krotnie większa u ochotników z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby niż u osób zdrowych (A w skali Child-Pugh; 90 % CI, odpowiednio, 1,3 - 3,7 dla C_{max} i 1,2 - 3,8 dla AUC). U ochotników z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (B w skali Child-Pugh) ekspozycja była 7,6-krotnie większa niż u zdrowych ochotników oceniana na podstawie C_{max} (90 % CI 4,4 - 13,2) i 8,7-krotnie większa niż u zdrowych ochotników oceniana na podstawie AUC (90 % CI 5,7 - 13,1). Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C w skali Child-Pugh).

Jednoczesne leczenie pirfenidonem

Jednoczesne leczenie nintedanibem z pirfenidonem badano w dedykowanym badaniu

farmakokinetycznym z udziałem pacjentów z IPF. Grupa 1 otrzymywała pojedynczą dawkę 150 mg nintedanibu przed i po zwiększeniu dawki pirfenidonu do 801 mg trzy razy na dobę w stanie stacjonarnym (N = 20 pacjentów poddanych leczeniu). Grupa 2 otrzymywała leczenie 801 mg pirfenidonu w stanie stacjonarnym trzy razy na dobę i dokonywano u nich oceny profilu farmakokinetycznego przed i po co najmniej 7 dniach jednoczesnego leczenia z zastosowaniem 150 mg nintedanibu dwa razy na dobę (N = 17 pacjentów poddanych leczeniu). W grupie 1 skorygowany współczynnik średniej geometrycznej (90 % przedział ufności (ang. *confidence interval*, CI)) wynosił 93 % (57 % - 151 %) i 96 % (70 % - 131 %) odpowiednio dla C_{max} i AUC_{0-tz} nintedanibu (n = 12 dla porównania międzyosobniczego). W grupie 2 skorygowany współczynnik średniej geometrycznej (90 % CI) wynosił 97 % (86 % - 110 %) i 95 % (86 % - 106 %) odpowiednio dla $C_{max,ss}$ i $AUC_{\tau,ss}$ pirfenidonu (n = 12 dla porównania międzyosobniczego). Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, nie ma dowodów na istnienie istotnej międzylekowej interakcji farmakokinetycznej pomiędzy nintedanibem a pirfenidonem w przypadku podawania ich w skojarzeniu (patrz punkt 4.4).

Jednoczesne leczenie z bozentanem

Jednoczesne leczenie produktem leczniczym Ofev z bozentanem badano w dedykowanym badaniu farmakokinetycznym z udziałem zdrowych ochotników. Uczestnicy otrzymali pojedynczą dawkę 150 mg produktu leczniczego Ofev przed i po wielokrotnym podaniu 125 mg bozentanu dwa razy na dobę w stanie stacjonarnym. Skorygowany współczynnik średniej geometrycznej (90 % przedział ufności (CI)) wynosił 103 % (86 % - 124 %) i 99 % (91 % - 107 %) odpowiednio dla C_{max} i AUC_{0-tz} nintedanibu (n = 13), wskazując na to, że jednoczesne podawanie nintedanibu z bozentanem nie wpływało na farmakokinetykę nintedanibu.

Jednoczesne leczenie z doustnymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

W dedykowanym badaniu farmakokinetycznym pacjentki z SSc-ILD otrzymywały pojedynczą dawkę skojarzenia 30 µg etynyloestradiolu i 150 µg lewonorgestrelu przed i po podawaniu 150 mg nintedanibu dwa razy na dobę przez co najmniej 10 dni. Skorygowany współczynnik średniej geometrycznej (90 % przedział ufności (CI)) wynosił odpowiednio 117 % (108 % - 127 %; C_{max}) i 101 % (93 % - 111 %; AUC_{0-tz}) dla etynyloestradiolu oraz 101 % (90 % - 113 %; C_{max}) i 96 % (91 % - 102 %; AUC_{0-tz}) dla lewonorgestrelu (n = 15), co wskazuje na to, że jednoczesne podawanie nintedanibu nie ma żadnego znaczącego wpływu na ekspozycję na etynyloestradiol i lewonorgestrel w osoczu.

Zależność ekspozycja-odpowiedź

Analizy ekspozycji-odpowiedzi u pacjentów z IPF i innymi przewlekłymi przebiegającymi z włóknieniemILD o fenotypie postępującym wskazywały na niewielką zależność między ekspozycją na nintedanib w osoczu a zwiększeniem aktywności ALAT i (lub) AspAT. Faktyczna podana dawka może być lepszym czynnikiem predykcyjnym ryzyka wystąpienia biegunki o dowolnym nasileniu, nawet jeśli nie można wykluczyć stężenia w osoczu jako czynnika determinującego ryzyko (patrz punkt 4.4).

Analizy ekspozycji-odpowiedzi u dzieci i młodzieży, patrz podpunkt „Dzieci i młodzież”.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ogólna toksyczność

Badania toksyczności jednorazowej dawki u szczurów i myszy wskazują na niewielkie ostre działanie toksyczne nintedanibu. W badaniach toksyczności po wielokrotnym podaniu u młodych szczurów obserwowano nieodwracalne zmiany w szklwie i zębnie ciągle szybko rosnących siekaczy, ale nie w przedtrzonowcach lub trzonowcach. Ponadto obserwowano pogrubienie chrząstek nasadowych w fazach wzrostu kości i było ono odwracalne po całkowitym zaprzestaniu leczenia. Zmiany te obserwuje się po stosowaniu innych inhibitorów VEGFR-2 i mogą być uważane za działania klasy leków.

W badaniach toksyczności obejmujących zwierzęta inne niż gryzonie obserwowano biegunkę i wymioty oraz zmniejszone spożycie karmy i zmniejszenie masy ciała.

Nie ma dowodów zwiększonej aktywności enzymów wątrobowych u szczurów, psów i makaków jawańskich. Łagodne zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, niezwiązane z poważnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak biegunka, obserwowane były tylko u makaków rzesus.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

U szczurów działanie letalne na zarodki i płody oraz działanie teratogenne obserwowano w przypadku ekspozycji na poziomie niższym niż ekspozycja u ludzi, przy wartości MRHD (ang. *Maximum Recommended Human Dose*), wynoszącej 150 mg dwa razy na dobę. Wpływ na rozwój szkieletu osiowego i dużych tętnic zaobserwowano także przy ekspozycji na poziomie poniżej wartości leczniczej.

U królików działanie letalne na zarodki i płody oraz działanie teratogenne obserwowano po ekspozycji około 3 razy większej od występującej po MRHD, ale równoważne działanie na rozwój zarodkowo-płodowy szkieletu osiowego i serca obserwowano już po ekspozycji niższej od występującej po MRHD wynoszącej 150 mg dwa razy na dobę.

W badaniu rozwoju pre- i postnatalnego u szczurów wpływ na rozwój pre- i postnatalny zaobserwowano przy ekspozycji mniejszej od występującej przy MRHD.

Badanie płodności samców i wczesnego rozwoju zarodkowego do czasu zagnieżdżenia zarodka u szczurów nie wykazały żadnego wpływu na układ rozrodczy i płodność u samców.

U szczurów niewielkie ilości nintedanibu znakowanego radioizotopem i (lub) jego metabolitów przenikały do mleka samic ($\leq 0,5$ % podanej dawki).

Dwuletnie badania rakotwórczości u myszy i szczurów nie dostarczyły dowodów na rakotwórcze działanie nintedanibu.

Badania genotoksyczności nie wykazały mutagennego działania nintedanibu.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

triglicerydy średniołańcuchowe
tłuszcz utwardzony
lecytyna (sojowa) (E322)

Otoczka kapsułki

żelatyna
glicerol (85 %)
tytanu dwutlenek (E171)
żelaza tlenek czerwony (E172)
żelaza tlenek żółty (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Ofev 25 mg kapsułki miękkie

4 lata

Ofev 100 i 150 mg kapsułki miękkie

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blister

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ofev 25 mg kapsułki miękkie

Produkt leczniczy Ofev 25 mg kapsułki miękkie dostępny jest w następujących wielkościach opakowań:

- 60 × 1 kapsułek miękkich w blistrach perforowanych aluminium/aluminium podzielnych na dawki pojedyncze
- 60 kapsułek miękkich w butelce (plastikowej) HDPE z zakrętką
- 120 kapsułek miękkich w butelce (plastikowej) HDPE z zakrętką
- 180 kapsułek miękkich w butelce (plastikowej) HDPE z zakrętką

Ofev 100 mg kapsułki miękkie

Produkt leczniczy Ofev 100 mg kapsułki miękkie dostępny jest w następujących wielkościach opakowań:

- 30 × 1 kapsułek miękkich w blistrach perforowanych aluminium/aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.
- 60 × 1 kapsułek miękkich w blistrach perforowanych aluminium/aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

Ofev 150 mg kapsułki miękkie

Produkt leczniczy Ofev 150 mg kapsułki miękkie dostępny jest w następujących wielkościach opakowań:

- 30 × 1 kapsułek miękkich w blistrach perforowanych aluminium/aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.
- 60 × 1 kapsułek miękkich w blistrach perforowanych aluminium/aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

W razie kontaktu z zawartością kapsułki należy niezwłocznie umyć ręce dużą ilością wody (patrz punkt 4.2).

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Ofev 25 mg kapsułki miękkie

EU/1/14/979/009

EU/1/14/979/010

EU/1/14/979/011

EU/1/14/979/012

Ofev 100 mg kapsułki miękkie

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg kapsułki miękkie

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 stycznia 2015 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 września 2019 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paryż
FRANCJA

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III
OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE NA BLISTER 25 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ofev 25 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 25 mg nintedanibu (w postaci ezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lecytynę sojową. Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki miękkie

60 × 1 kapsułek miękkich

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/14/979/009

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ofev 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE NA BUTELKĘ 25 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ofev 25 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 25 mg nintedanibu (w postaci ezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lecytynę sojową. Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki miękkie

60 kapsułek miękkich
120 kapsułek miękkich
180 kapsułek miękkich

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Ofev 25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE NA BLISTER 100 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ofev 100 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 100 mg nintedanibu (w postaci ezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lecytynę sojową. Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki miękkie

30 × 1 kapsułek miękkich

60 × 1 kapsułek miękkich

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ofev 100 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE NA BLISTER 150 mg****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Ofev 150 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 150 mg nintedanibu (w postaci ezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lecytynę sojową. Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki miękkie

30 × 1 kapsułek miękkich

60 × 1 kapsułek miękkich

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25 °C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Ofev 150 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 25 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ofev 25 mg kapsułki
nintedanib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Otworzyć bezpośrednio przed użyciem.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 100 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ofev 100 mg kapsułki
nintedanib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Otworzyć bezpośrednio przed użyciem.

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER 150 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ofev 150 mg kapsułki
nintedanib

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Boehringer Ingelheim (logo)

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Otworzyć bezpośrednio przed użyciem.

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA BUTELKI 25 mg

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ofev 25 mg kapsułki miękkie
nintedanib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka zawiera 25 mg nintedanibu (w postaci ezylanu).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera lecytynę sojową. Dalsze informacje – patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułki miękkie

60 kapsułek miękkich
120 kapsułek miękkich
180 kapsułek miękkich

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ofev 25 mg kapsułki miękkie nintedanib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ofev i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ofev
3. Jak przyjmować lek Ofev
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ofev
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ofev i w jakim celu się go stosuje

Lek Ofev zawiera substancję czynną nintedanib, lek należący do grupy tak zwanych inhibitorów kinaz tyrozynowych, i jest stosowany w leczeniu następujących chorób:

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) u dorosłych

IPF to choroba, w której tkanka płuc stopniowo staje się grubsza, sztywna i zbliznowaciała. Takie zbliznowacenie zmniejsza zdolność przenoszenia tlenu z płuc do krwi. Głębokie oddychanie jest utrudnione. Lek Ofev zmniejsza dalsze zbliznowacenie i sztywność płuc.

Inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) o fenotypie postępującym u dorosłych

Poza IPF istnieją inne schorzenia, w przebiegu których tkanka płuc z upływem czasu staje się grubsza, sztywna i zbliznowaciała (włóknienie płuc) i ulega ciągłemu pogorszeniu (fenotyp postępujący). Przykładami tych schorzeń są alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, autoimmunologiczne ILD (np. ILD związana z reumatoidalnym zapaleniem stawów), idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, nieklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc oraz inne ILD. Lek Ofev przyczynia się do zmniejszania dalszego zbliznowacenia i sztywności płuc.

Klinicznie istotne, postępujące śródmiąższowe choroby płuc przebiegające z włóknieniem (ILD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat

U pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc wieku dziecięcego (chILD) może wystąpić zwłóknienie płuc. W takim przypadku tkanka w płucach dzieci i młodzieży z czasem staje się zgrubiała, sztywna i pokryta bliznami. Lek Ofev przyczynia się do zmniejszania dalszego zbliznowacenia i sztywności płuc.

Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 lat

Twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis*, SSc), nazywana również sklerodermią (i młodzieńczą twardziną układową u dzieci i młodzieży), jest rzadką przewlekłą chorobą autoimmunologiczną, która wywiera wpływ na tkankę łączną w wielu częściach organizmu. Twardzina układowa (SSc) powoduje zwłóknienie (zbliznowacenie i sztywność) skóry i innych narządów wewnętrznych, takich jak płuca.

Obecność włóknienia w płucach nazywana jest chorobą śródmiąższową płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) i w związku z tym choroba nosi nazwę SSc-ILD. Włóknienie płuc zmniejsza zdolność dostarczania tlenu do krwioobiegu, utrudniając oddychanie. Lek Ofev przyczynia się do zmniejszania dalszego bliznowacenia i sztywności płuc.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ofev

Kiedy nie przyjmować leku Ofev

- jeśli pacjentka jest w ciąży,
- jeśli pacjent ma uczulenie na nintedanib, orzechy ziemne albo soję lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ofev należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent ma lub miał problemy z wątrobą,
- pacjent ma lub miał problemy z nerkami lub u pacjenta wykryto zwiększoną ilość białka w moczu,
- pacjent ma lub miał problemy z krwawieniami,
- pacjent przyjmuje leki zmniejszające krzepliwość krwi (takie jak warfaryna, fenpropakumon lub heparyna), aby zapobiec krzepnięciu krwi,
- pacjent przyjmuje pirfenidon, ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia biegunki, nudności, wymiotów i problemów z wątrobą,
- pacjent ma lub miał problemy z sercem (na przykład zawał serca),
- pacjent niedawno przeszedł zabieg chirurgiczny. Nintedanib może wpływać na gojenie się ran. W związku z tym leczenie lekiem Ofev jest zwykle wstrzymywane na pewien czas, jeśli pacjent zostaje poddany zabiegowi chirurgicznemu. Lekarz zdecyduje, kiedy należy wznowić leczenie tym lekiem.
- jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie krwi,
- jeśli u pacjenta występuje nieprawidłowo wysokie ciśnienie w naczyniach krwionośnych płuc (nadciśnienie płucne),
- jeśli pacjent ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.

Biorąc pod uwagę te informacje, lekarz może przeprowadzić badania krwi, na przykład w celu sprawdzenia czynności wątroby. Lekarz omówi z pacjentem wyniki tych badań i zdecyduje, czy pacjent może przyjmować lek Ofev.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli podczas przyjmowania tego leku

- u pacjenta wystąpi biegunka. Ważne jest wczesne leczenie biegunki (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”);
- pacjent wymiotuje lub ma nudności (mdłości);
- u pacjenta wystąpią niewyjaśnione objawy, takie jak zażółcenie skóry lub białkówki oczu (żółtaczka), ciemny lub brązowy (koloru herbaty) mocz, ból w górnej prawej części okolicy brzucha, częstsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków, lub uczucie zmęczenia. Mogą to być objawy ciężkich zaburzeń wątroby;
- u pacjenta wystąpi silny ból żołądka, gorączka, dreszcze, nudności, wymioty lub twardy brzuch lub wzdęcie, ponieważ mogą to być objawy powstania otworu w ścianie jelita (perforacji przewodu pokarmowego). Należy również poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały w przeszłości wrzody trawienne lub choroba uchyłkowa jelit lub jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie leki przeciwzapalne (NLPZ) (stosowane w leczeniu bólu i obrzęku) lub steroidy (stosowane w leczeniu stanów zapalnych i alergii), ponieważ czynniki te zwiększają to ryzyko;
- u pacjenta wystąpi jednocześnie silny ból lub skurcze jamy brzusznej, czerwona krew w stolcu lub biegunka, ponieważ mogą to być objawy zapalenia jelita wynikającego z jego niedostatecznego ukrwienia;
- u pacjenta wystąpi ból, obrzęk, zaczerwienienie i wzrost temperatury kończyny, bowiem mogą to być objawy powstania zakrzepu krwi w jednej z żył (rodzaj naczynia krwionośnego);

- u pacjenta występuje uczucie ucisku w klatce piersiowej lub ból, typowo po lewej stronie ciała, ból szyi, żuchwy, ramienia lub ręki, szybkie bicie serca, duszność, nudności, wymioty, ponieważ mogą być to objawy zawału serca;
- u pacjenta wystąpi poważne krwawienie;
- u pacjenta wystąpi zasinienie, krwawienie, gorączka, zmęczenie i stan splątania. Może to być objaw uszkodzenia naczyń krwionośnych zwanego mikroangiopatią zakrzepową (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA);
- u pacjenta wystąpią objawy takie jak ból głowy, zmiany widzenia, dezorientacja, drgawki lub inne zaburzenia neurologiczne, takie jak osłabienie siły rąk lub nóg, z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi. Mogą to być objawy choroby mózgu zwanej zespołem tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES).

Dzieci i młodzież

Leku Ofev nie powinny przyjmować dzieci w wieku do 6 roku życia.

Lekarz może przeprowadzać regularne badania stomatologiczne co najmniej co 6 miesięcy do czasu zakończenia rozwoju zębów i kontrolować wzrost pacjenta raz w roku (obrazowanie kości) podczas przyjmowania tego leku.

Lek Ofev a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach ziołowych i lekach dostępnych bez recepty.

Lek Ofev może wchodzić w interakcje z pewnymi innymi lekami. Następujące leki są przykładami leków, które mogą zwiększyć stężenie nintedanibu we krwi i tym samym zwiększyć ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”):

- lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych (ketokonazol),
- lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych (erytromycyna),
- lek wpływający na działanie układu odpornościowego (cyklosporyna).

Następujące leki są przykładami leków, które mogą zmniejszyć stężenie nintedanibu we krwi i tym samym zmniejszyć skuteczność leku Ofev:

- antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy (ryfampicyna),
- leki stosowane w leczeniu napadów padaczkowych (karbamazepina, fenytoina),
- produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji (ziele dziurawca).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie zażywać tego leku w okresie ciąży, bowiem może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku i spowodować wady wrodzone.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ofev u pacjentki trzeba przeprowadzić test ciążowy, aby upewnić się, że nie jest w ciąży. Pacjentka powinna omówić to z lekarzem.

Środki antykoncepcyjne

- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę, podczas rozpoczynania przyjmowania leku Ofev, przez cały czas przyjmowania leku Ofev i przez przynajmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia.
- Należy omówić najbardziej odpowiednie metody antykoncepcji z lekarzem.
- Wymioty i (lub) biegunka lub inne zaburzenia żołądka i jelit mogą wpływać na wchłanianie doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak tabletki antykoncepcyjne, i mogą zmniejszać ich skuteczność. W związku z tym w przypadku wystąpienia takich zaburzeń należy omówić z lekarzem stosowanie alternatywnej, bardziej odpowiedniej metody

- antykoncepcji.
- Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę lub przypuszcza, że może być w ciąży podczas leczenia lekiem Ofev, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Ofev, ponieważ może występować ryzyko uszkodzenia dziecka karmionego piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Ofev może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Jeśli pacjent odczuwa mdłości, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Ofev zawiera lecytynę sojową

Jeśli pacjent jest uczulony na soję lub orzechy ziemne, nie powinien przyjmować tego leku (patrz punkt 2 „Kiedy nie przyjmować leku Ofev”).

3. Jak przyjmować lek Ofev

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy przyjmować kapsułki dwa razy na dobę, w przybliżeniu co 12 godzin, mniej więcej o tej samej porze, na przykład jedną kapsułkę rano i jedną kapsułkę wieczorem. Zapewni to utrzymanie stałej ilości nintedanibu w krwioobiegu pacjenta. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą; nie żuć kapsułek. Zaleca się przyjmowanie kapsułek z jedzeniem, tzn. podczas lub bezpośrednio przed lub po posiłku. Kapsułki nie należy otwierać ani kruszyć (patrz punkt 5 „Jak przechowywać lek Ofev”). W celu ułatwienia połykania można przyjmować kapsułki z małą ilością (jedną łyżeczką) zimnego lub miękkiego pokarmu o temperaturze pokojowej, takiego jak mus jabłkowy lub budyń czekoladowy. Należy je natychmiast połknąć i nie rozgryzać, aby kapsułka pozostała nienaruszona.

Dorośli

Zalecana dawka to jedna kapsułka zawierająca 150 mg dwa razy na dobę (łącznie 300 mg na dobę). Nie należy przyjmować więcej niż zalecana dawka dwóch kapsułek leku Ofev 150 mg na dobę.

Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki dwóch kapsułek leku Ofev 150 mg na dobę (patrz możliwe działania niepożądane w punkcie 4), lekarz może zmniejszyć dawkę dobową leku Ofev. Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać leczenia samodzielnie bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Lekarz może zmniejszyć zalecaną dawkę do 100 mg dwa razy na dobę (łącznie 200 mg na dobę). W takiej sytuacji lekarz przepisze pacjentowi lek Ofev 100 mg kapsułki do dalszego leczenia. Nie należy przyjmować więcej niż zalecana dawka dwóch kapsułek leku Ofev 100 mg na dobę, jeśli dawka dobową pacjenta została zmniejszona do 200 mg na dobę.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka zależy od masy ciała pacjenta.

Należy poinformować lekarza, jeśli w dowolnym momencie leczenia masa ciała pacjenta spadnie poniżej 13,5 kg.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma problemy z wątrobą.

Lekarz ustali prawidłową dawkę. Lekarz może dostosować dawkę w miarę postępu leczenia.

Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki kapsułek leku Ofev na dobę (patrz możliwe działania niepożądane w punkcie 4), lekarz może zmniejszyć dawkę dobową leku Ofev.

Nie należy samodzielnie zmniejszać dawki ani przerywać leczenia bez uprzedniego porozumienia z lekarzem.

Dawkowanie kapsułek leku Ofev u dzieci i młodzieży w zależności od masy ciała:

Zakres masy ciała w kilogramach (kg)	Dawka leku Ofev w miligramach (mg)
13,5-22,9 kg	50 mg (dwie kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę
23,0-33,4 kg	75 mg (trzy kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę
33,5-57,4 kg	100 mg (jedna kapsułka 100 mg lub cztery kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę
57,5 kg i powyżej	150 mg (jedna kapsułka 150 mg lub sześć kapsulek 25 mg) dwa razy na dobę

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ofev

Skontaktować się natychmiast z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Ofev

Nie należy przyjmować dwóch kapsulek razem w przypadku pominięcia wcześniejszej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę leku Ofev zgodnie z planem o zwykłej porze zaleconej przez lekarza lub farmaceutę.

Przerwanie przyjmowania leku Ofev

Nie należy przerywać przyjmowania leku Ofev bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Ważne jest regularne, codzienne przyjmowanie leku, tak długo jak zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie następujących działań niepożądanych podczas leczenia lekiem Ofev.

Biegunka (bardzo często, może wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10):

Biegunka może doprowadzić do odwodnienia: utraty wody i ważnych substancji (elektrolitów, takich jak sód czy potas) z organizmu. W razie wystąpienia pierwszych objawów biegunki należy wypić dużo płynów i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jak najszybciej rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe, np. loperamidem.

Podczas leczenia tym lekiem zaobserwowano następujące inne działania niepożądane.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF)

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności (mdłości),
- ból w dolnej części tułowia (brzucha),
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób)

- wymioty,
- utrata apetytu,

- zmniejszona masa ciała,
- krwawienie,
- wysypka,
- ból głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- zapalenie trzustki,
- zapalenie jelita grubego,
- poważne problemy z wątrobą,
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość),
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie),
- żółtaczka, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu dużego stężenia bilirubiny,
- świąd,
- zawał serca,
- wypadanie włosów (łysienie),
- zwiększenie ilości białka w moczu (białkomocz).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność nerek,
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniaki i rozwarstwienia tętnicy),
- choroba mózgu, w której występują objawy takie jak ból głowy, zmiany widzenia, dezorientacja, drgawki lub inne zaburzenia neurologiczne, takie jak osłabienie siły rąk lub nóg, z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii).

Inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) o fenotypie postępującym

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności (mdłości),
- wymioty,
- utrata apetytu,
- ból w dolnej części tułowia (brzucha),
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- zmniejszona masa ciała,
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie),
- krwawienie,
- poważne problemy z wątrobą,
- wysypka,
- ból głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- zapalenie trzustki,
- zapalenie jelita grubego,
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość),
- żółtaczka, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu dużego stężenia bilirubiny,
- świąd,
- zawał serca,
- wypadanie włosów (łysienie),
- zwiększenie ilości białka w moczu (białkomocz).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność nerek,

- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniaki i rozwarstwienia tętnicy),
- choroba mózgu, w której występują objawy takie jak ból głowy, zmiany widzenia, dezorientacja, drgawki lub inne zaburzenia neurologiczne, takie jak osłabienie siły rąk lub nóg, z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii).

Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD)

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności (mdłości),
- wymioty,
- ból w dolnej części tułowia (brzucha),
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- krwawienie,
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie),
- utrata apetytu,
- zmniejszona masa ciała,
- ból głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- zapalenie jelita grubego,
- poważne problemy z wątrobą,
- niewydolność nerek,
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość),
- wysypka,
- świąd.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zawał serca,
- zapalenie trzustki,
- żółtaczka, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu dużego stężenia bilirubiny,
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniaki i rozwarstwienia tętnicy),
- utrata włosów (łysienie),
- zwiększenie ilości białka w moczu (białkomocz),
- choroba mózgu, w której występują objawy takie jak ból głowy, zmiany widzenia, dezorientacja, drgawki lub inne zaburzenia neurologiczne, takie jak osłabienie siły rąk lub nóg, z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii).

Przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży były podobne do działań niepożądanych u dorosłych pacjentów.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ofev

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku, blistrze lub butelce. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać leku Ofev w temperaturze powyżej 25 °C.

Blister: Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Butelka: Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że blister zawierający kapsułki jest otwarty lub że kapsułka jest pęknięta.

W razie kontaktu z zawartością kapsułki należy niezwłocznie umyć ręce dużą ilością wody (patrz punkt 3 „Jak przyjmować lek Ofev”).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ofev

- Substancją czynną leku jest nintedanib. Każda kapsułka zawiera 25 mg nintedanibu (w postaci ezylanu).
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki: triglicerydy średniołańcuchowe, tłuszcz utwardzony, lecytyna sojowa (E322) (patrz punkt 2 „Kiedy nie przyjmować leku Ofev”)
Otoczka kapsułki: żelatyna, glicerol (85 %), dwutlenek tytanu (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172)

Jak wygląda lek Ofev i co zawiera opakowanie

Lek Ofev 25 mg kapsułki to owalne, nieprzejryste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze pomarańczowym (około 8 × 5 mm), oznaczone z jednej strony liczbą „25”.

Dostępne są cztery wielkości opakowania leku Ofev 25 mg kapsułki:

- 60 × 1 kapsułek miękkich w blistrach perforowanych aluminium/aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.
- 60 kapsułek miękkich w butelce plastikowej z zakrętką
- 120 kapsułek miękkich w butelce plastikowej z zakrętką
- 180 kapsułek miękkich w butelce plastikowej z zakrętką

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paryż
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ofev 100 mg kapsułki miękkie nintedanib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ofev i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ofev
3. Jak przyjmować lek Ofev
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ofev
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ofev i w jakim celu się go stosuje

Lek Ofev zawiera substancję czynną nintedanib, lek należący do grupy tak zwanych inhibitorów kinaz tyrozynowych, i jest stosowany w leczeniu następujących chorób:

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) u dorosłych

IPF to choroba, w której tkanka płuc stopniowo staje się grubsza, sztywna i zbliznowaciała. Takie zbliznowacenie zmniejsza zdolność przenoszenia tlenu z płuc do krwi. Głębokie oddychanie jest utrudnione. Lek Ofev zmniejsza dalsze zbliznowacenie i sztywność płuc.

Inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) o fenotypie postępującym u dorosłych

Poza IPF istnieją inne schorzenia, w przebiegu których tkanka płuc z upływem czasu staje się grubsza, sztywna i zbliznowaciała (włóknienie płuc) i ulega ciągłemu pogorszeniu (fenotyp postępujący). Przykładami tych schorzeń są alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, autoimmunologiczne ILD (np. ILD związana z reumatoidalnym zapaleniem stawów), idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, nieklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc oraz inne ILD. Lek Ofev przyczynia się do zmniejszania dalszego zbliznowacenia i sztywności płuc.

Klinicznie istotne, postępujące, przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat

U pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc wieku dziecięcego (chILD) może wystąpić zwłóknienie płuc. W takim przypadku tkanka w płucach dzieci i młodzieży z czasem staje się zgrubiała, sztywna i pokryta bliznami. Lek Ofev przyczynia się do zmniejszania dalszego zbliznowacenia i sztywności płuc.

Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 lat

Twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis*, SSc), nazywana również sklerodermią (i młodzieńczą twardziną układową u dzieci i młodzieży), jest rzadką chorobą autoimmunologiczną, która wywiera wpływ na tkankę łączną w wielu częściach organizmu. Twardzina układowa (SSc) powoduje zwłóknienie (zbliznowacenie i sztywność) skóry i innych narządów wewnętrznych, takich jak płuca.

Obecność włóknienia w płucach nazywana jest chorobą śródmiąższową płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) i w związku z tym choroba nosi nazwę SSc-ILD. Włóknienie płuc zmniejsza zdolność dostarczania tlenu do krwioobiegu, utrudniając oddychanie. Lek Ofev przyczynia się do zmniejszania dalszego bliznowacenia i sztywności płuc.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ofev

Kiedy nie przyjmować leku Ofev

- jeśli pacjentka jest w ciąży,
- jeśli pacjent ma uczulenie na nintedanib, orzechy ziemne albo soję lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ofev należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent ma lub miał problemy z wątrobą,
- pacjent ma lub miał problemy z nerkami lub u pacjenta wykryto zwiększoną ilość białka w moczu,
- pacjent ma lub miał problemy z krwawieniami,
- pacjent przyjmuje leki zmniejszające krzepliwość krwi (takie jak warfaryna, fenpropakumon lub heparyna), aby zapobiec krzepnięciu krwi,
- pacjent przyjmuje pirfenidon, ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia biegunki, nudności, wymiotów i problemów z wątrobą,
- pacjent ma lub miał problemy z sercem (na przykład zawał serca),
- pacjent niedawno przeszedł zabieg chirurgiczny. Nintedanib może wpływać na gojenie się ran. W związku z tym leczenie lekiem Ofev jest zwykle wstrzymywane na pewien czas, jeśli pacjent zostaje poddany zabiegowi chirurgicznemu. Lekarz zdecyduje, kiedy należy wznowić leczenie tym lekiem.
- jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie krwi,
- jeśli u pacjenta występuje nieprawidłowo wysokie ciśnienie w naczyniach krwionośnych płuc (nadciśnienie płucne),
- jeśli pacjent ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.

Biorąc pod uwagę te informacje, lekarz może przeprowadzić badania krwi, na przykład w celu sprawdzenia czynności wątroby. Lekarz omówi z pacjentem wyniki tych badań i zdecyduje, czy pacjent może przyjmować lek Ofev.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli podczas przyjmowania tego leku

- u pacjenta wystąpi biegunka. Ważne jest wczesne leczenie biegunki (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”);
- pacjent wymiotuje lub ma nudności (mdłości);
- u pacjenta wystąpią niewyjaśnione objawy, takie jak zażółcenie skóry lub białkówki oczu (żółtaczka), ciemny lub brązowy (koloru herbaty) mocz, ból w górnej prawej części okolicy brzucha, częstsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków, lub uczucie zmęczenia. Mogą to być objawy ciężkich zaburzeń wątroby;
- u pacjenta wystąpi silny ból żołądka, gorączka, dreszcze, nudności, wymioty lub twardy brzuch lub wzdęcie, ponieważ mogą to być objawy powstania otworu w ścianie jelita (perforacji przewodu pokarmowego). Należy również poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały w przeszłości wrzody trawienne lub choroba uchyłkowa jelit lub jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie leki przeciwzapalne (NLPZ) (stosowane w leczeniu bólu i obrzęku) lub steroidy (stosowane w leczeniu stanów zapalnych i alergii), ponieważ czynniki te zwiększają to ryzyko;
- u pacjenta wystąpi jednocześnie silny ból lub skurcze jamy brzusznej, czerwona krew w stolcu lub biegunka, ponieważ mogą to być objawy zapalenia jelita wynikającego z jego niedostatecznego ukrwienia;
- u pacjenta wystąpi ból, obrzęk, zaczerwienienie i wzrost temperatury kończyny, bowiem mogą to być objawy powstania zakrzepu krwi w jednej z żył (rodzaj naczynia krwionośnego);

- u pacjenta występuje uczucie ucisku w klatce piersiowej lub ból, typowo po lewej stronie ciała, ból szyi, żuchwy, ramienia lub ręki, szybkie bicie serca, duszność, nudności, wymioty, ponieważ mogą być to objawy zawału serca;
- u pacjenta wystąpi poważne krwawienie;
- u pacjenta wystąpi zasinienie, krwawienie, gorączka, zmęczenie i stan splątania. Może to być objaw uszkodzenia naczyń krwionośnych zwanego mikroangiopatią zakrzepową (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA);
- u pacjenta wystąpią objawy takie jak ból głowy, zmiany widzenia, dezorientacja, drgawki lub inne zaburzenia neurologiczne, takie jak osłabienie siły rąk lub nóg, z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi. Mogą to być objawy choroby mózgu zwanej zespołem tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES).

Dzieci i młodzież

Leku Ofev nie powinny przyjmować dzieci w wieku do 6 roku życia.

Lekarz może przeprowadzać regularne badania stomatologiczne co najmniej co 6 miesięcy do czasu zakończenia rozwoju zębów i kontrolować wzrost pacjenta raz w roku (obrazowanie kości) podczas przyjmowania tego leku.

Lek Ofev a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach ziołowych i lekach dostępnych bez recepty.

Lek Ofev może wchodzić w interakcje z pewnymi innymi lekami. Następujące leki są przykładami leków, które mogą zwiększyć stężenie nintedanibu we krwi i tym samym zwiększyć ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”):

- lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych (ketokonazol),
- lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych (erytromycyna),
- lek wpływający na działanie układu odpornościowego (cyklosporyna).

Następujące leki są przykładami leków, które mogą zmniejszyć stężenie nintedanibu we krwi i tym samym zmniejszyć skuteczność leku Ofev:

- antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy (ryfampicyna),
- leki stosowane w leczeniu napadów padaczkowych (karbamazepina, fenytoina),
- produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji (ziele dziurawca).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie zażywać tego leku w okresie ciąży, bowiem może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku i spowodować wady wrodzone.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ofev u pacjentki trzeba przeprowadzić test ciążowy, aby upewnić się, że nie jest w ciąży. Pacjentka powinna omówić to z lekarzem.

Środki antykoncepcyjne

- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę, podczas rozpoczynania przyjmowania leku Ofev, przez cały czas przyjmowania leku Ofev i przez przynajmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia.
- Należy omówić najbardziej odpowiednie metody antykoncepcji z lekarzem.
- Wymioty i (lub) biegunka lub inne zaburzenia żołądka i jelit mogą wpływać na wchłanianie doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak tabletki antykoncepcyjne, i mogą zmniejszać ich skuteczność. W związku z tym w przypadku wystąpienia takich zaburzeń należy omówić z lekarzem stosowanie alternatywnej, bardziej odpowiedniej metody

- antykoncepcji.
- Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę lub przypuszcza, że może być w ciąży podczas leczenia lekiem Ofev, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Ofev, ponieważ może występować ryzyko uszkodzenia dziecka karmionego piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Lek Ofev może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn. Jeśli pacjent odczuwa mdłości, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Ofev zawiera lecytynę sojową

Jeśli pacjent jest uczulony na soję lub orzechy ziemne, nie powinien przyjmować tego leku (patrz punkt 2 „Kiedy nie przyjmować leku Ofev”).

3. Jak przyjmować lek Ofev

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy przyjmować kapsułki dwa razy na dobę, w przybliżeniu co 12 godzin, mniej więcej o tej samej porze, na przykład jedną kapsułkę rano i jedną kapsułkę wieczorem. Zapewni to utrzymanie stałej ilości nintedanibu w krwioobiegu pacjenta. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą; nie żuć kapsułek. Zaleca się przyjmowanie kapsułek z jedzeniem, tzn. podczas lub bezpośrednio przed lub po posiłku. Kapsułki nie należy otwierać ani kruszyć (patrz punkt 5 „Jak przechowywać lek Ofev”). W celu ułatwienia połykania można przyjmować kapsułki z małą ilością (jedną łyżeczką) zimnego lub miękkiego pokarmu o temperaturze pokojowej, takiego jak mus jabłkowy lub budyń czekoladowy. Należy je natychmiast połknąć i nie rozgryzać, aby kapsułka pozostała nienaruszona.

Dorośli

Zalecana dawka to jedna kapsułka zawierająca 100 mg dwa razy na dobę (łącznie 200 mg na dobę). Nie należy przyjmować więcej niż zalecana dawka dwóch kapsułek leku Ofev 100 mg na dobę.

Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki dwóch kapsułek leku Ofev 100 mg na dobę (patrz możliwe działania niepożądane w punkcie 4), lekarz może doradzić całkowite zaprzestanie przyjmowania tego leku. Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać leczenia samodzielnie bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka zależy od masy ciała pacjenta.

Należy poinformować lekarza, jeśli w dowolnym momencie leczenia masa ciała pacjenta spadnie poniżej 13,5 kg.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma problemy z wątrobą.

Lekarz ustali prawidłową dawkę. Lekarz może dostosować dawkę w miarę postępu leczenia.

Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki kapsułek leku Ofev na dobę (patrz możliwe działania niepożądane w punkcie 4), lekarz może zmniejszyć dawkę dobową leku Ofev.

Nie należy samodzielnie zmniejszać dawki ani przerywać leczenia bez uprzedniego porozumienia z lekarzem.

Dawkowanie kapsułek leku Ofev u dzieci i młodzieży w zależności od masy ciała:

Zakres masy ciała w kilogramach (kg)	Dawka leku Ofev w miligramach (mg)
13,5-22,9 kg	50 mg (dwie kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę
23,0-33,4 kg	75 mg (trzy kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę
33,5-57,4 kg	100 mg (jedna kapsułka 100 mg lub cztery kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę
57,5 kg i powyżej	150 mg (jedna kapsułka 150 mg lub sześć kapsułek 25 mg) dwa razy na dobę

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ofev

Skontaktować się natychmiast z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Ofev

Nie należy przyjmować dwóch kapsułek razem w przypadku pominięcia wcześniejszej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę leku Ofev zgodnie z planem o zwykłej porze zaleconej przez lekarza lub farmaceutę.

Przerwanie przyjmowania leku Ofev

Nie należy przerywać przyjmowania leku Ofev bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Ważne jest regularne, codzienne przyjmowanie leku, tak długo jak zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie następujących działań niepożądanych podczas leczenia lekiem Ofev.

Biegunka (bardzo często, może wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10):

Biegunka może doprowadzić do odwodnienia: utraty wody i ważnych substancji (elektrolitów, takich jak sód czy potas) z organizmu. W razie wystąpienia pierwszych objawów biegunki należy wypić dużo płynów i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jak najszybciej rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe, np. loperamidem.

Podczas leczenia tym lekiem zaobserwowano następujące inne działania niepożądane.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF)

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności (mdłości),
- ból w dolnej części tułowia (brzucha),
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób)

- wymioty,
- utrata apetytu,
- zmniejszona masa ciała,
- krwawienie,
- wysypka,
- ból głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- zapalenie trzustki,
- zapalenie jelita grubego,
- poważne problemy z wątrobą,
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość),
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie),
- żółtaczka, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu dużego stężenia bilirubiny,
- świąd,
- zawał serca,
- wypadanie włosów (łysienie),
- zwiększenie ilości białka w moczu (białkomocz).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność nerek,
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniaki i rozwarstwienia tętnicy),
- choroba mózgu, w której występują objawy takie jak ból głowy, zmiany widzenia, dezorientacja, drgawki lub inne zaburzenia neurologiczne, takie jak osłabienie siły rąk lub nóg, z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii).

Inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) o fenotypie postępującym

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności (mdłości),
- wymioty,
- utrata apetytu,
- ból w dolnej części tułowia (brzucha),
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- zmniejszona masa ciała,
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie),
- krwawienie,
- poważne problemy z wątrobą,
- wysypka,
- ból głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- zapalenie trzustki,
- zapalenie jelita grubego,
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość),
- żółtaczka, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu dużego stężenia bilirubiny,
- świąd,
- zawał serca,
- wypadanie włosów (łysienie),
- zwiększenie ilości białka w moczu (białkomocz).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność nerek,
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniaki i rozwarstwienia tętnicy),
- choroba mózgu, w której występują objawy takie jak ból głowy, zmiany widzenia, dezorientacja, drgawki lub inne zaburzenia neurologiczne, takie jak osłabienie siły rąk lub nóg, z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii).

Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD)

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności (mdłości),
- wymioty,
- ból w dolnej części tułowia (brzucha),
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- krwawienie,
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie),
- utrata apetytu,
- zmniejszona masa ciała,
- ból głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- zapalenie jelita grubego,
- poważne problemy z wątrobą,
- niewydolność nerek,
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość),
- wysypka,
- świąd.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zawał serca,
- zapalenie trzustki,
- żółtaczka, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu dużego stężenia bilirubiny,
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniaki i rozwarstwienia tętnicy),
- utrata włosów (łysienie),
- zwiększenie ilości białka w moczu (białkomocz),
- choroba mózgu, w której występują objawy takie jak ból głowy, zmiany widzenia, dezorientacja, drgawki lub inne zaburzenia neurologiczne, takie jak osłabienie siły rąk lub nóg, z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii).

Przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży były podobne do działań niepożądanych u dorosłych pacjentów.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ofev

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać leku Ofev w temperaturze powyżej 25 °C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że blister zawierający kapsułki jest otwarty lub że kapsułka jest pęknięta.

W razie kontaktu z zawartością kapsułki należy niezwłocznie umyć ręce dużą ilością wody (patrz punkt 3 „Jak przyjmować lek Ofev”).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ofev

- Substancją czynną leku jest nintedanib. Każda kapsułka zawiera 100 mg nintedanibu (w postaci ezylanu).
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki: triglicerydy średniołańcuchowe, tłuszcz utwardzony, lecytyna sojowa (E322) (patrz punkt 2 „Kiedy nie przyjmować leku Ofev”)
Otoczka kapsułki: żelatyna, glicerol (85 %), dwutlenek tytanu (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172)

Jak wygląda lek Ofev i co zawiera opakowanie

Lek Ofev 100 mg kapsułki to podłużne, nieprzejrzyste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brzoskwiniowym (około 16 × 6 mm), oznaczone z jednej strony symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „100”.

Dostępne są dwie wielkości opakowania leku Ofev 100 mg kapsułki:

- 30 × 1 kapsułek miękkich w blistrach perforowanych aluminium/aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.
- 60 × 1 kapsułek miękkich w blistrach perforowanych aluminium/aluminium podzielnych na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paryż
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Ofev 150 mg kapsułki miękkie nintedanib

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Ofev i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ofev
3. Jak przyjmować lek Ofev
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Ofev
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Ofev i w jakim celu się go stosuje

Lek Ofev zawiera substancję czynną nintedanib, lek należący do grupy tak zwanych inhibitorów kinaz tyrozynowych, i jest stosowany w leczeniu następujących chorób:

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF) u dorosłych

IPF to choroba, w której tkanka płuc stopniowo staje się grubsza, sztywna i zbliznowaciała. Takie zbliznowacenie zmniejsza zdolność przenoszenia tlenu z płuc do krwi. Głębokie oddychanie jest utrudnione. Lek Ofev zmniejsza dalsze zbliznowacenie i sztywność płuc.

Inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) o fenotypie postępującym u dorosłych

Poza IPF istnieją inne schorzenia, w przebiegu których tkanka płuc z upływem czasu staje się grubsza, sztywna i zbliznowaciała (włóknienie płuc) i ulega ciągłemu pogorszeniu (fenotyp postępujący). Przykładami tych schorzeń są alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, autoimmunologiczne ILD (np. ILD związana z reumatoidalnym zapaleniem stawów), idiopatyczne niespecyficzne śródmiąższowe zapalenie płuc, nieklasyfikowane idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc oraz inne ILD. Lek Ofev przyczynia się do zmniejszania dalszego zbliznowacenia i sztywności płuc.

Klinicznie istotne, postępujące, przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat

U pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc wieku dziecięcego (chILD) może wystąpić zwłóknienie płuc. W takim przypadku tkanka w płucach dzieci i młodzieży z czasem staje się zgrubiała, sztywna i pokryta bliznami. Lek Ofev przyczynia się do zmniejszania dalszego zbliznowacenia i sztywności płuc.

Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD) u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku od 6 lat

Twardzina układowa (ang. *systemic sclerosis*, SSc), nazywana również sklerodermią (i młodzieńczą twardziną układową u dzieci i młodzieży), jest rzadką chorobą autoimmunologiczną, która wywiera wpływ na tkankę łączną w wielu częściach organizmu. Twardzina układowa (SSc) powoduje zwłóknienie (zbliznowacenie i sztywność) skóry i innych narządów wewnętrznych, takich jak płuca.

Obecność włóknienia w płucach nazywana jest chorobą śródmiąższową płuc (ang. *interstitial lung disease*, ILD) i w związku z tym choroba nosi nazwę SSc-ILD. Włóknienie płuc zmniejsza zdolność dostarczania tlenu do krwioobiegu, utrudniając oddychanie. Lek Ofev przyczynia się do zmniejszania dalszego bliznowacenia i sztywności płuc.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Ofev

Kiedy nie przyjmować leku Ofev

- jeśli pacjentka jest w ciąży,
- jeśli pacjent ma uczulenie na nintedanib, orzechy ziemne albo soję lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Ofev należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą, jeśli:

- pacjent ma lub miał problemy z wątrobą,
- pacjent ma lub miał problemy z nerkami lub u pacjenta wykryto zwiększoną ilość białka w moczu,
- pacjent ma lub miał problemy z krwawieniami,
- pacjent przyjmuje leki zmniejszające krzepliwość krwi (takie jak warfaryna, fenpropakumon lub heparyna), aby zapobiec krzepnięciu krwi,
- pacjent przyjmuje pirfenidon, ponieważ może to zwiększać ryzyko wystąpienia biegunki, nudności, wymiotów i problemów z wątrobą,
- pacjent ma lub miał problemy z sercem (na przykład zawał serca),
- pacjent niedawno przeszedł zabieg chirurgiczny. Nintedanib może wpływać na gojenie się ran. W związku z tym leczenie lekiem Ofev jest zwykle wstrzymywane na pewien czas, jeśli pacjent zostaje poddany zabiegowi chirurgicznemu. Lekarz zdecyduje, kiedy należy wznowić leczenie tym lekiem.
- jeśli u pacjenta występuje wysokie ciśnienie krwi,
- jeśli u pacjenta występuje nieprawidłowo wysokie ciśnienie w naczyniach krwionośnych płuc (nadciśnienie płucne),
- jeśli pacjent ma lub w przeszłości miał tętniaka (powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego) lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego.

Biorąc pod uwagę te informacje, lekarz może przeprowadzić badania krwi, na przykład w celu sprawdzenia czynności wątroby. Lekarz omówi z pacjentem wyniki tych badań i zdecyduje, czy pacjent może przyjmować lek Ofev.

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli podczas przyjmowania tego leku

- u pacjenta wystąpi biegunka. Ważne jest wczesne leczenie biegunki (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”);
- pacjent wymiotuje lub ma nudności (mdłości);
- u pacjenta wystąpią niewyjaśnione objawy, takie jak zażółcenie skóry lub białek oczu (żółtaczka), ciemny lub brązowy (koloru herbaty) mocz, ból w górnej prawej części okolicy brzucha, częstsze niż zwykle krwawienie lub powstawanie siniaków, lub uczucie zmęczenia. Mogą to być objawy ciężkich zaburzeń wątroby;
- u pacjenta wystąpi silny ból żołądka, gorączka, dreszcze, nudności, wymioty lub twardy brzuch lub wzdęcie, ponieważ mogą to być objawy powstania otworu w ścianie jelita (perforacji przewodu pokarmowego). Należy również poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występowały w przeszłości wrzody trawienne lub choroba uchyłkowa jelit lub jeśli pacjent przyjmuje jednocześnie leki przeciwzapalne (NLPZ) (stosowane w leczeniu bólu i obrzęku) lub steroidy (stosowane w leczeniu stanów zapalnych i alergii), ponieważ czynniki te zwiększają to ryzyko;
- u pacjenta wystąpi jednocześnie silny ból lub skurcze jamy brzusznej, czerwona krew w stolcu lub biegunka, ponieważ mogą to być objawy zapalenia jelita wynikającego z jego niedostatecznego ukrwienia;
- u pacjenta wystąpi ból, obrzęk, zaczerwienienie i wzrost temperatury kończyny, bowiem mogą to być objawy powstania zakrzepu krwi w jednej z żył (rodzaj naczynia krwionośnego);

- u pacjenta występuje uczucie ucisku w klatce piersiowej lub ból, typowo po lewej stronie ciała, ból szyi, żuchwy, ramienia lub ręki, szybkie bicie serca, duszność, nudności, wymioty, ponieważ mogą być to objawy zawału serca;
- u pacjenta wystąpi poważne krwawienie;
- u pacjenta wystąpi zasinienie, krwawienie, gorączka, zmęczenie i stan splątania. Może to być objaw uszkodzenia naczyń krwionośnych zwanego mikroangiopatią zakrzepową (ang. *thrombotic microangiopathy*, TMA);
- u pacjenta wystąpią objawy takie jak ból głowy, zmiany widzenia, dezorientacja, drgawki lub inne zaburzenia neurologiczne, takie jak osłabienie siły rąk lub nóg, z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi. Mogą to być objawy choroby mózgu zwanej zespołem tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES).

Dzieci i młodzież

Leku Ofev nie powinny przyjmować dzieci w wieku do 6 roku życia.

Lekarz może przeprowadzać regularne badania stomatologiczne co najmniej co 6 miesięcy do czasu zakończenia rozwoju zębów i kontrolować wzrost pacjenta raz w roku (obrazowanie kości) podczas przyjmowania tego leku.

Lek Ofev a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym o lekach ziołowych i lekach dostępnych bez recepty.

Lek Ofev może wchodzić w interakcje z pewnymi innymi lekami. Następujące leki są przykładami leków, które mogą zwiększyć stężenie nintedanibu we krwi i tym samym zwiększyć ryzyko działań niepożądanych (patrz punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”):

- lek stosowany w leczeniu zakażeń grzybiczych (ketokonazol),
- lek stosowany w leczeniu zakażeń bakteryjnych (erytromycyna),
- lek wpływający na działanie układu odpornościowego (cyklosporyna).

Następujące leki są przykładami leków, które mogą zmniejszyć stężenie nintedanibu we krwi i tym samym zmniejszyć skuteczność leku Ofev:

- antybiotyk stosowany w leczeniu gruźlicy (ryfampicyna),
- leki stosowane w leczeniu napadów padaczkowych (karbamazepina, fenytoina),
- produkt ziołowy stosowany w leczeniu depresji (ziele dziurawca).

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku.

Ciąża

Nie zażywać tego leku w okresie ciąży, bowiem może on zaszkodzić nienarodzonemu dziecku i spowodować wady wrodzone.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Ofev u pacjentki trzeba przeprowadzić test ciążowy, aby upewnić się, że nie jest w ciąży. Pacjentka powinna omówić to z lekarzem.

Środki antykoncepcyjne

- Kobiety, które mogą zajść w ciążę, muszą stosować wysoce skuteczną metodę antykoncepcji, aby zapobiec zajściu w ciążę, podczas rozpoczynania przyjmowania leku Ofev, przez cały czas przyjmowania leku Ofev i przez przynajmniej 3 miesiące po zakończeniu leczenia.
- Należy omówić najbardziej odpowiednie metody antykoncepcji z lekarzem.
- Wymioty i (lub) biegunka lub inne zaburzenia żołądka i jelit mogą wpływać na wchłanianie doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych, takich jak tabletki antykoncepcyjne, i mogą zmniejszać ich skuteczność. W związku z tym w przypadku wystąpienia takich zaburzeń należy omówić z lekarzem stosowanie alternatywnej, bardziej odpowiedniej metody

- antykoncepcji.
- Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę lub przypuszcza, że może być w ciąży podczas leczenia lekiem Ofev, należy natychmiast poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Ofev, ponieważ może występować ryzyko uszkodzenia dziecka karmionego piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Ofev może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli pacjent odczuwa mdłości, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Lek Ofev zawiera lecytynę sojową

Jeśli pacjent jest uczulony na soję lub orzechy ziemne, nie powinien przyjmować tego leku (patrz punkt 2 „Kiedy nie przyjmować leku Ofev”).

3. Jak przyjmować lek Ofev

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza lub farmaceuty. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Należy przyjmować kapsułki dwa razy na dobę, w przybliżeniu co 12 godzin, mniej więcej o tej samej porze, na przykład jedną kapsułkę rano i jedną kapsułkę wieczorem. Zapewni to utrzymanie stałej ilości nintedanibu w krwioobiegu pacjenta. Kapsułki należy połykać w całości, popijając wodą; nie żuć kapsułek. Zaleca się przyjmowanie kapsułek z jedzeniem, tzn. podczas lub bezpośrednio przed lub po posiłku. Kapsułki nie należy otwierać ani kruszyć (patrz punkt 5 „Jak przechowywać lek Ofev”). W celu ułatwienia połykania można przyjmować kapsułki z małą ilością (jedną łyżeczką) zimnego lub miękkiego pokarmu o temperaturze pokojowej, takiego jak mus jabłkowy lub budyń czekoladowy. Należy je natychmiast połknąć i nie rozgryzać, aby kapsułka pozostała nienaruszona.

Dorośli

Zalecana dawka to jedna kapsułka zawierająca 150 mg dwa razy na dobę (łącznie 300 mg na dobę). Nie należy przyjmować więcej niż zalecana dawka dwóch kapsułek leku Ofev 150 mg na dobę.

Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki dwóch kapsułek leku Ofev 150 mg na dobę (patrz możliwe działania niepożądane w punkcie 4), lekarz może zmniejszyć dobową dawkę leku Ofev. Nie należy zmniejszać dawki ani przerywać leczenia samodzielnie bez uprzedniej konsultacji z lekarzem.

Lekarz może zmniejszyć zalecaną dawkę do 100 mg dwa razy na dobę (łącznie 200 mg na dobę). W takiej sytuacji lekarz przepisze pacjentowi lek Ofev 100 mg kapsułki do dalszego leczenia. Nie należy przyjmować więcej niż zalecana dawka dwóch kapsułek leku Ofev 100 mg na dobę, jeśli dawka dobową pacjenta została zmniejszona do 200 mg na dobę.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Zalecana dawka zależy od masy ciała pacjenta.

Należy poinformować lekarza, jeśli w dowolnym momencie leczenia masa ciała pacjenta spadnie poniżej 13,5 kg.

Należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma problemy z wątrobą.

Lekarz ustali prawidłową dawkę. Lekarz może dostosować dawkę w miarę postępu leczenia.

Jeśli pacjent nie toleruje zalecanej dawki kapsułek leku Ofev na dobę (patrz możliwe działania niepożądane w punkcie 4), lekarz może zmniejszyć dawkę dobową leku Ofev.

Nie należy samodzielnie zmniejszać dawki ani przerywać leczenia bez uprzedniego porozumienia z lekarzem.

Dawkowanie kapsułek leku Ofev u dzieci i młodzieży w zależności od masy ciała:

Zakres masy ciała w kilogramach (kg)	Dawka leku Ofev w miligramach (mg)
13,5-22,9 kg	50 mg (dwie kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę
23,0-33,4 kg	75 mg (trzy kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę
33,5-57,4 kg	100 mg (jedna kapsułka 100 mg lub cztery kapsułki 25 mg) dwa razy na dobę
57,5 kg i powyżej	150 mg (jedna kapsułka 150 mg lub sześć kapsułek 25 mg) dwa razy na dobę

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Ofev

Skontaktować się natychmiast z lekarzem lub farmaceutą.

Pominięcie przyjęcia leku Ofev

Nie należy przyjmować dwóch kapsułek razem w przypadku pominięcia wcześniejszej dawki. Należy przyjąć kolejną dawkę leku Ofev zgodnie z planem o zwykłej porze zaleconej przez lekarza lub farmaceutę.

Przerwanie przyjmowania leku Ofev

Nie należy przerywać przyjmowania leku Ofev bez uprzedniej konsultacji z lekarzem. Ważne jest regularne, codzienne przyjmowanie leku, tak długo jak zaleci to lekarz.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Należy zwrócić szczególną uwagę na występowanie następujących działań niepożądanych podczas leczenia lekiem Ofev.

Biegunka (*bardzo często, może wystąpić u więcej niż 1 pacjenta na 10*):

Biegunka może doprowadzić do odwodnienia: utraty wody i ważnych substancji (elektrolitów, takich jak sód czy potas) z organizmu. W razie wystąpienia pierwszych objawów biegunki należy wypić dużo płynów i natychmiast skontaktować się z lekarzem. Jak najszybciej rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe, np. loperamidem.

Podczas leczenia tym lekiem zaobserwowano następujące inne działania niepożądane.

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Idiopatyczne włóknienie płuc (IPF)

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności (mdłości),
- ból w dolnej części tułowia (brzucha),
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić maksymalnie u 1 na 10 osób)

- wymioty,
- utrata apetytu,
- zmniejszona masa ciała,
- krwawienie,
- wysypka,
- ból głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- zapalenie trzustki,
- zapalenie jelita grubego,
- poważne problemy z wątrobą,
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość),
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie),
- żółtaczka, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu dużego stężenia bilirubiny,
- świąd,
- zawał serca,
- wypadanie włosów (łysienie),
- zwiększenie ilości białka w moczu (białkomocz).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność nerek,
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniaki i rozwarstwienia tętnicy),
- choroba mózgu, w której występują objawy takie jak ból głowy, zmiany widzenia, dezorientacja, drgawki lub inne zaburzenia neurologiczne, takie jak osłabienie siły rąk lub nóg, z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii).

Inne przewlekłe przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) o fenotypie postępującym

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności (mdłości),
- wymioty,
- utrata apetytu,
- ból w dolnej części tułowia (brzucha),
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- zmniejszona masa ciała,
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie),
- krwawienie,
- poważne problemy z wątrobą,
- wysypka,
- ból głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- zapalenie trzustki,
- zapalenie jelita grubego,
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość),
- żółtaczka, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu dużego stężenia bilirubiny,
- świąd,
- zawał serca,
- wypadanie włosów (łysienie),
- zwiększenie ilości białka w moczu (białkomocz).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niewydolność nerek,
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniaki i rozwarstwienia tętnicy),
- choroba mózgu, w której występują objawy takie jak ból głowy, zmiany widzenia, dezorientacja, drgawki lub inne zaburzenia neurologiczne, takie jak osłabienie siły rąk lub nóg, z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii).

Choroba śródmiąższowa płuc związana z twardziną układową (SSc-ILD)

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności (mdłości),
- wymioty,
- ból w dolnej części tułowia (brzucha),
- nieprawidłowe wyniki badań czynności wątroby.

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 10 osób)

- krwawienie,
- wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie),
- utrata apetytu,
- zmniejszona masa ciała,
- ból głowy.

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 na 100 osób)

- zapalenie jelita grubego,
- poważne problemy z wątrobą,
- niewydolność nerek,
- mała liczba płytek krwi (małopłytkowość),
- wysypka,
- świąd.

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- zawał serca,
- zapalenie trzustki,
- żółtaczka, czyli zażółcenie skóry i białek oczu z powodu dużego stężenia bilirubiny,
- powiększenie i osłabienie ściany naczynia krwionośnego lub rozdarcie ściany naczynia krwionośnego (tętniaki i rozwarstwienia tętnicy),
- utrata włosów (łysienie),
- zwiększenie ilości białka w moczu (białkomocz),
- choroba mózgu, w której występują objawy takie jak ból głowy, zmiany widzenia, dezorientacja, drgawki lub inne zaburzenia neurologiczne, takie jak osłabienie siły rąk lub nóg, z wysokim ciśnieniem tętniczym krwi lub bez wysokiego ciśnienia tętniczego krwi (zespół tylnej odwracalnej encefalopatii).

Przebiegające z włóknieniem śródmiąższowe choroby płuc (ILD) u dzieci i młodzieży

Działania niepożądane u dzieci i młodzieży były podobne do działań niepożądanych u dorosłych pacjentów.

Należy zwrócić się do lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Ofev

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nie przechowywać leku Ofev w temperaturze powyżej 25 °C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się, że blister zawierający kapsułki jest otwarty lub że kapsułka jest pęknięta.

W razie kontaktu z zawartością kapsułki należy niezwłocznie umyć ręce dużą ilością wody (patrz punkt 3 „Jak przyjmować lek Ofev”).

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Ofev

- Substancją czynną leku jest nintedanib. Każda kapsułka zawiera 150 mg nintedanibu (w postaci ezylanu).
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki: triglicerydy średniołańcuchowe, tłuszcz utwardzony, lecytyna sojowa (E322) (patrz punkt 2 „Kiedy nie przyjmować leku Ofev”)
Otoczka kapsułki: żelatyna, glicerol (85 %), dwutlenek tytanu (E171), żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172)

Jak wygląda lek Ofev i co zawiera opakowanie

Lek Ofev 150 mg kapsułki to podłużne, nieprzejrzyste miękkie kapsułki żelatynowe w kolorze brązowym (około 18 × 7 mm), oznaczone z jednej strony symbolem firmy Boehringer Ingelheim i liczbą „150”.

Dostępne są dwie wielkości opakowania leku Ofev 150 mg kapsułki:

- 30 × 1 kapsułek miękkich w blistrach perforowanych aluminium/aluminium podzielných na dawki pojedyncze.
- 60 × 1 kapsułek miękkich w blistrach perforowanych aluminium/aluminium podzielných na dawki pojedyncze.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paryż
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Danmark A/S NUF
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu>.