

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ofen 100 mg μαλακά καψάκια

Ofen 150 mg μαλακά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

### Ofen 100 mg μαλακά καψάκια

Ένα μαλακό καψάκιο περιέχει 100 mg nintedanib (ως εσουλκή)

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε μαλακό καψάκιο 100 mg περιέχει 1,2 mg λεκιθίνη σόγιας.

### Ofen 150 mg μαλακά καψάκια

Ένα μαλακό καψάκιο περιέχει 150 mg nintedanib (ως εσουλκή)

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε μαλακό καψάκιο 150 mg περιέχει 1,8 mg λεκιθίνη σόγιας.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Μαλακό καψάκιο (καψάκιο).

### Ofen 100 mg μαλακά καψάκια

Τα μαλακά καψάκια Ofen 100 mg είναι ροδακινί χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης τα οποία φέρουν τυπωμένα στη μία πλευρά με μαύρο μελάνι το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό “100”.

### Ofen 150 mg μαλακά καψάκια

Τα μαλακά καψάκια Ofen 150 mg είναι καφέ χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης τα οποία φέρουν τυπωμένα στη μία πλευρά με μαύρο μελάνι το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό “150”.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ofen ενδείκνυται για χρήση σε ενήλικες για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF).

Το Ofen ενδείκνυται σε ενήλικες για τη θεραπεία της διάμεσης πνευμονοπάθειας σχετιζόμενης με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά από ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία των νοσημάτων για τα οποία ενδείκνυται το Ofen.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 150 mg nintedanib δύο φορές την ημέρα που χορηγούνται με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών.

Η δόση 100 mg δύο φορές την ημέρα συνιστάται για χρήση μόνο σε ασθενείς που δεν ανέχονται τη δόση των 150 mg δύο φορές την ημέρα.

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η χορήγηση θα πρέπει να συνεχιστεί την επόμενη προγραμματισμένη ώρα στη συνιστώμενη δόση. Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής δε θα πρέπει να πάρει συμπληρωματική δόση. Δε θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας δόσης των 300 mg.

#### *Προσαρμογές της δόσης*

Επιπρόσθετα με τη συμπτωματική θεραπεία εάν εφαρμόζεται, η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών του Ofen (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8), θα μπορούσε να περιλαμβάνει μείωση της δόσης και προσωρινή διακοπή της θεραπείας έως ότου η συγκεκριμένη ανεπιθύμητη ενέργεια υποχωρήσει σε επίπεδα που επιτρέπουν τη συνέχιση της θεραπείας. Η θεραπεία με Ofen μπορεί να συνεχιστεί στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα) ή σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα). Εάν ένας ασθενής δεν ανέχεται 100 mg δύο φορές την ημέρα, η θεραπεία με Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

Σε περίπτωση διακοπών λόγω αυξήσεων της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST) ή της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) > 3x ανώτερο φυσιολογικό όριο (ULN), όταν οι τρανσαμινάσες επιστρέψουν στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με Ofen μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα) η οποία ακολούθως μπορεί να αυξηθεί στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα) (βλ. παράγραφο 4.4 και 4.8).

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥ 65 ετών)*

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για ηλικιωμένους ασθενείς. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης εκ των προτέρων βάσει της ηλικίας του ασθενούς. Ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών μπορεί να είναι πιθανότερο να χρειαστούν μείωση της δόσης για τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Λιγότερο από το 1% μιας εφάπαξ δόσης nintedanib απεκκρίνεται μέσω των νεφρών (βλ. παράγραφο 5.2). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης έναρξης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική δυσλειτουργία. Η ασφάλεια, η αποτελεσματικότητα και η φαρμακοκινητική του nintedanib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (< 30 ml/min κάθαρση κρεατινίνης).

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το nintedanib αποβάλλεται κυρίως μέσω χολικής απέκκρισης/απέκκρισης με τα κόπρανα (> 90%). Η έκθεση αυξάνεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A, Child Pugh B, βλ. παράγραφο 5.2). Στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A), η συνιστώμενη δόση του Ofen είναι 100 mg δύο φορές την ημέρα που χορηγούνται με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών. Στους ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A) θα πρέπει να εξετάζεται η προσωρινή ή η μόνιμη διακοπή της θεραπευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nintedanib δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία ταξινομημένη ως Child Pugh B και C. Δε συνιστάται η θεραπεία ασθενών με μέτρια (Child Pugh B) και σοβαρή (Child Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία με το Ofen (βλ. παράγραφο 5.2).

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ofen σε παιδιά ηλικίας 0-18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

#### Τρόπος χορήγησης

Το Ofen προορίζεται για από στόματος χρήση. Τα καψάκια θα πρέπει να λαμβάνονται με τροφή, να καταπίνονται ολόκληρα με νερό και δε θα πρέπει να μασώνται ή να συνθλίβονται.

### 4.3 Αντενδείξεις

- Κύηση (βλ. παράγραφο 4.6)
- Υπερευαισθησία στο nintedanib, τα φυστίκια ή τη σόγια ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

#### Διαταραχές του γαστρεντερικού

##### *Διάρροια*

Στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1), η διάρροια ήταν η συχνότερα αναφερόμενη ανεπιθύμητη ενέργεια του γαστρεντερικού που αναφέρθηκε. Στους περισσότερους ασθενείς, η ανεπιθύμητη ενέργεια ήταν ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και εμφανίστηκε εντός των πρώτων 3 μηνών θεραπείας. Στις μελέτες INPULSIS σε ασθενείς με IPF, διάρροια αναφέρθηκε στο 62,4% έναντι του 18,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ofen και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η διάρροια οδήγησε σε μείωση της δόσης του Ofen στο 10,7% των ασθενών και σε μόνιμη διακοπή του Ofen στο 4,4% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.8). Στη μελέτη SENSCIS σε ασθενείς με SSc-ILD, διάρροια αναφέρθηκε στο 75,7% έναντι του 31,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Ofen και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Η διάρροια οδήγησε σε μείωση της δόσης του Ofen στο 22,2% των ασθενών και σε μόνιμη διακοπή του Ofen στο 6,9% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.8).

Σοβαρές περιπτώσεις διάρροιας που οδήγησαν σε αφυδάτωση και διαταραχές των ηλεκτρολυτών έχουν αναφερθεί μετά από την κυκλοφορία στην αγορά. Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται από τα πρώτα κλινικά σημεία με επαρκή ενυδάτωση και αντιδιαρροϊκά φαρμακευτικά προϊόντα, π.χ. λοπεραμίδη, και ενδέχεται να απαιτείται διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία με το Ofen μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα) ή στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα). Σε περίπτωση επιμένουσας σοβαρής διάρροιας παρά τη συμπτωματική αγωγή, η θεραπεία με το Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

##### *Ναυτία και έμετος*

Η ναυτία και ο έμετος ήταν συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του γαστρεντερικού (βλ. παράγραφο 4.8). Στους περισσότερους ασθενείς με ναυτία και έμετο, το συμβάν ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης. Στις μελέτες INPULSIS, η ναυτία οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του nintedanib στο 2,0% των ασθενών και ο έμετος οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του στο 0,8% των ασθενών. Στη μελέτη SENSCIS, η συχνότητα της ναυτίας και του εμέτου που οδήγησαν σε μόνιμη διακοπή του Ofen ήταν 2,1% και 1,4%, αντίστοιχα.

Εάν τα συμπτώματα επιμένουν παρά την κατάλληλη υποστηρικτική φροντίδα (συμπεριλαμβανομένης της αντιεμετικής θεραπείας), ενδέχεται να απαιτείται μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα) ή στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα). Σε περίπτωση σοβαρών συμπτωμάτων που επιμένουν, η θεραπεία με το Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα.

#### Ηπατική λειτουργία

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Ofen δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με μέτρια (Child Pugh B) ή σοβαρή (Child Pugh C) ηπατική δυσλειτουργία. Ως εκ τούτου, η θεραπεία με το Ofen δε συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.2). Βάσει της αυξημένης έκθεσης, ο κίνδυνος ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να αυξηθεί σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A). Οι ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A) θα πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με μειωμένη δόση Ofen (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

Περιπτώσεις φαρμακοεπαγόμενης ηπατικής βλάβης έχουν παρατηρηθεί με τη θεραπεία με nintedanib, συμπεριλαμβανομένης βαριάς ηπατικής βλάβης με θανατηφόρο έκβαση. Η πλειοψηφία των ηπατικών συμβάντων εμφανίζονται εντός των τριών πρώτων μηνών θεραπείας. Συνεπώς, τα επίπεδα ηπατικών τρανσαμινασών και χολερυθρίνης θα πρέπει να διερευνούνται πριν από την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα της θεραπείας με το Ofen. Οι ασθενείς θα πρέπει στη συνέχεια να

παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα κατά τη διάρκεια των επόμενων δύο μηνών θεραπείας και περιοδικά εφεξής, π.χ. σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς ή όπως ενδείκνυται κλινικά.

Οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων (ALT, AST, αλκαλική φωσφατάση του αίματος (ALKP), γάμμα-γλουταμινική τρανσφεράση (GGT)) και της χολερυθρίνης ήταν αναστρέψιμες με τη μείωση της δόσης ή την προσωρινή διακοπή στην πλειοψηφία των περιπτώσεων. Εάν στις μετρήσεις διαπιστωθούν αυξήσεις των τρανσαμινασών (AST ή ALT) > 3x ULN, συνιστάται μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας με το Ofen και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά. Όταν οι τρανσαμινάσες επιστρέψουν στις αρχικές τιμές, η θεραπεία με το Ofen μπορεί να συνεχιστεί στην πλήρη δόση (150 mg δύο φορές την ημέρα) ή να ξεκινήσει εκ νέου σε μειωμένη δόση (100 mg δύο φορές την ημέρα) που μπορεί ακολούθως να αυξηθεί στην πλήρη δόση (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν οποιοσδήποτε αυξήσεις των ηπατικών δοκιμασιών σχετίζονται με κλινικά σημεία ή συμπτώματα ηπατικής βλάβης, π.χ. ίκτερο, η θεραπεία με το Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα. Θα πρέπει να διερευνηθούν οι εναλλακτικές αιτίες των αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων.

Οι ασθενείς με χαμηλό σωματικό βάρος (< 65 kg), οι ασθενείς της Ασιατικής φυλής και οι γυναίκες έχουν υψηλότερο κίνδυνο αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων. Η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία του ασθενούς, το οποίο ενδέχεται επίσης να οδηγήσει σε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 5.2). Συνιστάται στενή παρακολούθηση σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου.

#### Νεφρική λειτουργία

Περιστατικά νεφρικής δυσλειτουργίας/ανεπάρκειας, σε ορισμένες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση, έχουν αναφερθεί με τη χρήση nintedanib (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nintedanib, με ιδιαίτερη προσοχή σε εκείνους τους ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου για νεφρική δυσλειτουργία/ανεπάρκεια. Σε περίπτωση νεφρικής δυσλειτουργίας/ανεπάρκειας, θα πρέπει να εξετάζονται προσαρμογές της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2 Προσαρμογές της δόσης).

#### Αιμορραγία

Η αναστολή του υποδοχέα του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR) μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας. Στις κλινικές μελέτες του Ofen, η συχνότητα των ασθενών που εμφάνισαν ανεπιθύμητα συμβάντα που σχετίζονταν με αιμορραγία ήταν ελαφρώς υψηλότερη στο σκέλος του Ofen (10,3% στην INPULSIS, 11,1% στη SENSCIS) σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (7,8% στην INPULSIS, 8,3% στη SENSCIS). Η μη σοβαρή επίσταξη αντιπροσώπευε το πιο συχνό αιμορραγικό συμβάν που αναφέρθηκε. Στις μελέτες INPULSIS, σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα εμφανίστηκαν με χαμηλές και παρόμοιες συχνότητες στις δύο ομάδες θεραπείας (εικονικό φάρμακο: 1,4%, Ofen: 1,3%). Στη μελέτη SENSCIS, σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα εμφανίστηκαν με χαμηλή συχνότητα και στις δύο ομάδες θεραπείας (εικονικό φάρμακο: 0,7%, Ofen: 1,4%).

Οι ασθενείς με γνωστό κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με κληρονομική προδιάθεση για αιμορραγία ή των ασθενών που λαμβάνουν πλήρη δόση αντιπηκτικής θεραπείας δε συμπεριλήφθηκαν στις κλινικές μελέτες. Μη σοβαρά και σοβαρά αιμορραγικά συμβάντα, ορισμένα από τα οποία ήταν θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί στο διάστημα μετά από την κυκλοφορία στην αγορά (συμπεριλαμβανομένων ασθενών που λάμβαναν ή όχι αντιπηκτική θεραπεία ή άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να προκαλέσουν αιμορραγία). Ως εκ τούτου, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με το Ofen μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος υπερτερεί του ενδεχόμενου κινδύνου. Τα αιμορραγικά συμβάντα μετά από την κυκλοφορία στην αγορά συμπεριλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, τα οργανικά συστήματα γαστρεντερικό, αναπνευστικό και κεντρικό νευρικό, με το πιο συχνό να είναι το γαστρεντερικό.

### Αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα

Οι ασθενείς με ιστορικό πρόσφατου εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Στις μελέτες INPULSIS, αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα αναφέρθηκαν όχι συχνά: στο 0,7% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και στο 2,5% των ασθενών στην ομάδα υπό θεραπεία με nintedanib. Ενώ τα ανεπιθύμητα συμβάντα που αντανακλούν ισχαιμική καρδιακή νόσο ήταν εξισορροπημένα μεταξύ των ομάδων nintedanib και εικονικού φαρμάκου, ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών εμφάνισαν εμφράγματα του μυοκαρδίου στην ομάδα του nintedanib (1,6%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,5%). Στη μελέτη SENSCIS, αρτηριακά θρομβοεμβολικά συμβάντα αναφέρθηκαν όχι συχνά: στο 0,7% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και στο 0,7% στην ομάδα υπό θεραπεία με Ofen. Έμφραγμα του μυοκαρδίου παρατηρήθηκε με χαμηλή συχνότητα στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (0,7%) και δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα του Ofen. Απαιτείται προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, συμπεριλαμβανομένης γνωστής στεφανιαίας αρτηριακής νόσου. Θα πρέπει να εξετάζεται προσωρινή διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κλινικά σημεία ή συμπτώματα οξείας ισχαιμίας του μυοκαρδίου.

### Ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί

Η χρήση αναστολέων VEGF σε ασθενείς με ή χωρίς υπέρταση μπορεί να ευνοήσει τον σχηματισμό ανευρυσμάτων και/ή αρτηριακών διαχωρισμών. Ο κίνδυνος αυτός πρέπει να λαμβάνεται προσεκτικά υπόψη πριν από την έναρξη της θεραπείας με το Ofen σε ασθενείς που παρουσιάζουν παράγοντες κινδύνου όπως υπέρταση ή ιστορικό ανευρύσματος.

### Φλεβική θρομβοεμβολή

Στις κλινικές μελέτες δεν παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος φλεβικής θρομβοεμβολής σε ασθενείς υπό θεραπεία με nintedanib. Λόγω του μηχανισμού δράσης του nintedanib, οι ασθενείς θα μπορούσαν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβάντων.

### Διατρήσεις του γαστρεντερικού

Στις δοκιμές INPULSIS, η συχνότητα των ασθενών με διάτρηση ήταν πολύ χαμηλή και στις δύο ομάδες θεραπείας: 0% εικονικό φάρμακο, 0,3% Ofen (αφορά δύο ασθενείς). Στη μελέτη SENSCIS, η συχνότητα των ασθενών με διάτρηση ήταν 0,3% για το εικονικό φάρμακο και 0% για το Ofen. Λόγω του μηχανισμού δράσης του nintedanib, οι ασθενείς θα μπορούσαν να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο διάτρησης του γαστρεντερικού. Περιστατικά διατρήσεων του γαστρεντερικού, ορισμένα από τα οποία ήταν θανατηφόρα, έχουν αναφερθεί στο διάστημα μετά από την κυκλοφορία στην αγορά. Απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με προηγούμενη εγχείρηση στην κοιλιακή χώρα, προηγούμενο ιστορικό πεπτικών ελκών, εκκολπωματική νόσο ή που λαμβάνουν ταυτόχρονα κορτικοστεροειδή ή ΜΣΑΦ. Το Ofen θα πρέπει επομένως να ξεκινά μόνο τουλάχιστον 4 εβδομάδες μετά από μια εγχείρηση στην κοιλιακή χώρα. Η θεραπεία με το Ofen θα πρέπει να διακοπεί μόνιμα σε ασθενείς που αναπτύσσουν διάτρηση του γαστρεντερικού.

### Υπέρταση

Η χορήγηση του Ofen μπορεί να αυξήσει την αρτηριακή πίεση. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να μετριέται περιοδικά και όπως ενδείκνυται κλινικά.

### Πνευμονική υπέρταση

Τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Ofen σε ασθενείς με πνευμονική υπέρταση είναι περιορισμένα. Ασθενείς με σημαντικού βαθμού πνευμονική υπέρταση (καρδιακό δείκτη  $\leq 2$  L/min/m<sup>2</sup> ή παρεντερική εποπροστενόλη/τρεπροστινίλη ή σοβαρή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια) είχαν αποκλειστεί από τη μελέτη SENSCIS. Το Ofen δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονική υπέρταση. Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια πνευμονική υπέρταση συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση.

### Επιπλοκή επούλωσης τραύματος

Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα διαταραχής της επούλωσης τραύματος στις κλινικές μελέτες. Με βάση το μηχανισμό δράσης, το nintedanib ενδέχεται να επηρεάσει την επούλωση τραύματος. Δεν πραγματοποιήθηκαν ειδικές μελέτες για την επίδραση του nintedanib στην επούλωση τραύματος. Η θεραπεία με το Ofen θα πρέπει επομένως να ξεκινά μόνο ή - στην περίπτωση περιεγχειρητικής διακοπής - να συνεχίζεται στη βάση της κλινικής εκτίμησης της ικανοποιητικής επούλωσης του τραύματος.

### Συγχορήγηση με πιρφενιδόνη

Σε μια ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση του nintedanib με πιρφενιδόνη διερευνήθηκε σε ασθενείς με IPF. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, δεν υπάρχουν ενδείξεις σχετικής φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων μεταξύ του nintedanib και της πιρφενιδόνης όταν χορηγούνται σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 5.2). Επιπρόσθετα δεδομένα από τη δοκιμή INJOURNEY φάσης IV με Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα και πρόσθετη πιρφενιδόνη για 12 εβδομάδες περιγράφονται στην παράγραφο 5.1. Λαμβάνοντας υπόψη τον περιορισμένο αριθμό ασθενών, αυτή η μελέτη ανίχνευσε μόνο τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα και κατέδειξε αύξηση των γαστρεντερικών ανεπιθύμητων συμβάντων και μια τάση για αυξημένα ηπατικά ανεπιθύμητα συμβάντα. Δεδομένης της ομοιότητας στα προφίλ ασφάλειας και για τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα, μπορούν να αναμένονται πρόσθετα ανεπιθύμητα συμβάντα, συμπεριλαμβανομένων γαστρεντερικών και ηπατικών ανεπιθύμητων συμβάντων. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της ταυτόχρονης θεραπείας με πιρφενιδόνη δεν έχει τεκμηριωθεί.

### Επίδραση στο διάστημα QT

Δεν παρατηρήθηκε παράταση του διαστήματος QT για το nintedanib στο πρόγραμμα κλινικής δοκιμής (Παράγραφος 5.1). Επειδή μερικοί άλλοι αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης είναι γνωστό ότι ασκούν επίδραση στο QT, απαιτείται προσοχή κατά τη χορήγηση του nintedanib σε ασθενείς που ενδέχεται να εμφανίσουν παράταση του QTc.

### Αλλεργική αντίδραση

Τα διαιτητικά προϊόντα σόγιας είναι γνωστό ότι προκαλούν αλλεργικές αντιδράσεις, συμπεριλαμβανομένης σοβαρής αναφυλαξίας, σε άτομα με αλλεργία στη σόγια. Οι ασθενείς με γνωστή αλλεργία στην πρωτεΐνη των φυσιτικών ενέχουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αντιδράσεων στα παρασκευάσματα σόγιας.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

### P-γλυκοπρωτεΐνη (P-gp)

Το nintedanib είναι ένα υπόστρωμα της P-gp (βλ. παράγραφο 5.2). Η συγχορήγηση με τον ισχυρό αναστολέα της P-gp κετοκοναζόλη αύξησε την έκθεση στο nintedanib κατά 1,61 φορές με βάση την AUC και 1,83 φορές με βάση τη  $C_{max}$  σε μια ειδική μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων με τον ισχυρό επαγωγέα της P-gp ριφαμπικίνη, η έκθεση στο nintedanib μειώθηκε κατά 50,3% με βάση την AUC και κατά 60,3% με βάση τη  $C_{max}$  κατά τη συγχορήγηση με ριφαμπικίνη σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο του nintedanib. Σε συγχορήγηση με το Ofen, οι ισχυροί αναστολείς της P-gp (π.χ. κετοκοναζόλη, ερυθρομυκίνη ή κυκλοσπορίνη) ενδέχεται να αυξήσουν την έκθεση στο nintedanib. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανοχή στο nintedanib. Η διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτεί προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή μόνιμη διακοπή της θεραπείας με το Ofen (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ισχυροί επαγωγείς της P-gp (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη και St. John's Wort/βαλσαμόχορτο) ενδέχεται να μειώσουν την έκθεση στο nintedanib. Θα πρέπει να εξετάζεται η επιλογή ενός εναλλακτικού ταυτόχρονου φαρμακευτικού προϊόντος με καμία ή ελάχιστη δυνατότητα επαγωγής της P-gp.

### Ένζυμα κυτοχρώματος (CYP)

Μόνο ένας μικρός βαθμός της βιομετατροπής του nintedanib αποτελείται από οδούς CYP. Το nintedanib και οι μεταβολίτες του, το τμήμα ελεύθερου οξέος BIBF 1202 και το γλυκουρονίδιο αυτού BIBF 1202 γλυκουρονίδιο, δεν ανέστειλαν ούτε προκάλεσαν επαγωγή των ενζύμων CYP σε

προκλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.2). Η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων με το nintedanib στη βάση του μεταβολισμού CYP θεωρείται επομένως μικρή.

#### Συγχορήγηση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Δεν έχει διερευνηθεί η πιθανότητα για αλληλεπιδράσεις του nintedanib με ορμονικά αντισυλληπτικά.

Η συγχορήγηση του nintedanib με μοπρεσεντάνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του nintedanib (βλ. παράγραφο 5.2).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία / Αντισύλληψη

Το Nintedanib ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο στον άνθρωπο (βλ. παράγραφο 5.3). Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που λαμβάνουν θεραπεία με το Ofen να αποφεύγουν την εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια αυτής της θεραπείας και να χρησιμοποιούν μεθόδους αντισύλληψης υψηλής αποτελεσματικότητας κατά τη διάρκεια και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά την τελευταία δόση του Ofen. Επί του παρόντος, δεν είναι γνωστό εάν το nintedanib μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών και, συνεπώς, οι γυναίκες που χρησιμοποιούν ορμονικά αντισυλληπτικά πρέπει να προσθέτουν και μία μέθοδο φραγμού.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση του Ofen σε έγκυες γυναίκες, αλλά προκλινικές μελέτες σε ζώα έδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα αυτής της δραστικής ουσίας (βλ. παράγραφο 5.3). Επειδή το nintedanib ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο και στον άνθρωπο, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (βλ. παράγραφο 4.3), ενώ πριν από τη θεραπεία με Ofen, καθώς και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να γίνονται τεστ κύησης κατά περίπτωση.

Θα πρέπει να συνιστάται στις γυναίκες ασθενείς να ενημερώσουν τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό τους εάν μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ofen.

Εάν η ασθενής μείνει έγκυος ενώ λαμβάνει Ofen, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

##### Θηλασμός

Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με την απέκκριση του nintedanib και των μεταβολιτών του στο ανθρώπινο γάλα.

Οι προκλινικές μελέτες κατέδειξαν ότι μικρές ποσότητες του nintedanib και των μεταβολιτών του ( $\leq 0,5\%$  της χορηγούμενης δόσης) απεκκρίθηκαν στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων. Ο κίνδυνος στα νεογνήνητα / βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά την διάρκεια της θεραπείας με το Ofen.

##### Γονιμότητα

Σύμφωνα με προκλινικές έρευνες δεν υπάρχουν στοιχεία διαταραχής της ανδρικής γονιμότητας (βλ. παράγραφο 5.3). Από μελέτες υποχρόνιας και χρόνιας τοξικότητας, δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η γυναικεία γονιμότητα σε αρουραίους διαταράσσεται σε επίπεδο συστηματικής έκθεσης συγκρίσιμο με εκείνο της μέγιστης συνιστώμενης δόσης για τον άνθρωπο (MRHD) των 150 mg δύο φορές την ημέρα (βλ. παράγραφο 5.3).

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Ofen έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων κατά τη θεραπεία με το Ofen.



## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Το nintedanib έχει μελετηθεί σε κλινικές μελέτες 1.529 ασθενών που πάσχουν από IPF και 576 ασθενών με SSc-ILD.

Τα δεδομένα για την ασφάλεια που παρατίθενται παρακάτω βασίζονται σε:

- Δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III που συνέκριναν τη θεραπεία με Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο για 52 εβδομάδες (INPULSIS-1 και INPULSIS-2) σε 1.061 ασθενείς με IPF.
- Μία τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή φάσης III που συνέκρινε τη θεραπεία με Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα έναντι της θεραπείας με εικονικό φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες σε 576 ασθενείς με SSc-ILD (SENSCIS).
- Δεδομένα που παρατηρήθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά.

Στις κλινικές μελέτες, οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με τη χρήση του nintedanib περιελάμβαναν διάρροια, ναυτία και έμετο, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, μείωση του βάρους και αυξημένες τιμές ηπατικών ενζύμων.

Για τη διαχείριση επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, βλ. παράγραφο 4.4.

### Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

Ο παρακάτω πίνακας παρέχει μια σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA και κατηγορία συχνότητας.

Ο Πίνακας 1 συνοψίζει τις συχνότητες ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου (ADRs) που αναφέρθηκαν στην ομάδα nintedanib συγκεντρωτικά από τις δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες INPULSIS φάσης III διάρκειας 52 εβδομάδων (σε 638 ασθενείς με IPF), από την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III SENSCIS (σε 288 ασθενείς με SSc-ILD) ή από την περίοδο μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Ταξινομούνται υπό τους τίτλους κατηγορίας/οργανικού συστήματος και συχνότητας χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 1: Σύνοψη των ανεπιθύμητων ενεργειών φαρμάκου ανά κατηγορία συχνότητας**

<b>Συχνότητα</b>		
<b>Κατηγορία/οργανικό σύστημα προτιμώμενος όρος</b>	<b>Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση</b>	<b>Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση</b>
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		
Θρομβοκυτοπενία	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		
Μείωση του βάρους	Συχνές	Συχνές
Μειωμένη όρεξη	Συχνές	Συχνές
Αφυδάτωση	Όχι συχνές	Μη γνωστές
<b>Καρδιακές διαταραχές</b>		
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	Όχι συχνές	Μη γνωστές
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>		
Αιμορραγία (βλ. παράγραφο 4.4)	Συχνές	Συχνές
Υπέρταση	Όχι συχνές	Συχνές
Ανευρύσματα και αρτηριακός διαχωρισμός	Μη γνωστές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού</b>		
Διάρροια	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Ναυτία	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Κοιλιακό άλγος	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Έμετος	Συχνές	Πολύ συχνές
Παγκρεατίτιδα	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Κολίτιδα	Όχι συχνές	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>		
Φαρμακοεπαγόμενη ηπατική βλάβη	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αυξημένα ηπατικά ένζυμα	Πολύ συχνές	Πολύ συχνές
Αυξημένη αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)	Συχνές	Συχνές
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)	Συχνές	Συχνές
Αυξημένη γάμμα-γλουταμυλ-τρανσφεράση (GGT)	Συχνές	Συχνές
Υπερχολερυθριναιμία	Όχι συχνές	Μη γνωστές
Αύξηση αλκαλικής φωσφατάσης του αίματος (ALKP)	Όχι συχνές	Συχνές
<b>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</b>		
Εξάνθημα	Συχνές	Όχι συχνές
Κνησμός	Όχι συχνές	Όχι συχνές
Αλωπεκία	Όχι συχνές	Μη γνωστές
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>		
Νεφρική ανεπάρκεια (βλ. παράγραφο 4.4)	Μη γνωστές	Όχι συχνές
<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
Κεφαλαλγία	Συχνές	Συχνές

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών*Διάρροια*

Στις κλινικές μελέτες (βλ. παράγραφο 5.1), η διάρροια ήταν το συχνότερα αναφερόμενο συμβάν από το γαστρεντερικό που αναφέρθηκε. Στους περισσότερους ασθενείς, το συμβάν ήταν ήπιας έως μέτριας

βαρύτητας. Πάνω από τα δύο τρίτα των ασθενών που εμφάνισαν διάρροια ανέφεραν την πρώτη εκδήλωση αυτής ήδη κατά τους πρώτους τρεις μήνες της θεραπείας. Στους περισσότερους ασθενείς, τα συμβάντα αντιμετωπίστηκαν με αντιδιαρροϊκή αγωγή, μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.4). Μια επισκόπηση των συμβάντων διάρροιας που αναφέρθηκαν στις κλινικές μελέτες παρατίθεται στον Πίνακα 2:

**Πίνακας 2: Ανεπιθύμητα συμβάντα διάρροιας στις κλινικές μελέτες σε 52 εβδομάδες**

	INPULSIS		SENSCIS	
	Εικονικό φάρμακο	Ofev	Εικονικό φάρμακο	Ofev
Διάρροια	18,4%	62,4%	31,6%	75,7%
Σοβαρή διάρροια	0,5%	3,3%	1,0%	4,2%
Διάρροια που οδήγησε σε μείωση της δόσης του Ofev	0%	10,7%	1,0%	22,2%
Διάρροια που οδήγησε σε μόνιμη διακοπή του Ofev	0,2%	4,4%	0,3%	6,9%

#### *Αυξημένα ηπατικά ένζυμα*

Στις μελέτες INPULSIS, αύξηση των ηπατικών ενζύμων (βλ. παράγραφο 4.4) αναφέρθηκε στο 13,6% έναντι του 2,6% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ofev και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Στη μελέτη SENSCIS, αύξηση των ηπατικών ενζύμων αναφέρθηκε στο 13,2% έναντι του 3,1% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Ofev και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα. Οι αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων ήταν αναστρέψιμες και δε σχετιζόνταν με κλινική εκδήλωση ηπατικής νόσου. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τους ειδικούς πληθυσμούς, τα συνιστώμενα μέτρα και τις προσαρμογές της δοσολογίας σε περίπτωση διάρροιας και αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων, ανατρέξτε επιπρόσθετα στις παραγράφους 4.4 και 4.2, αντίστοιχα.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

## 4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει ειδικό αντίδοτο ή θεραπεία για την υπερδοσολογία από Ofev. Δύο ασθενείς στο ογκολογικό πρόγραμμα έλαβαν υπερδοσολογία με ένα μέγιστο 600 mg δύο φορές την ημέρα έως και οχτώ ημέρες. Οι παρατηρηθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν σε συμφωνία με το γνωστό προφίλ ασφάλειας του pirtetivib, δηλ. αυξημένα ηπατικά ένζυμα και συμπτώματα από το γαστρεντερικό. Αμφότεροι οι ασθενείς ανάρρωσαν από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Στις δοκιμές INPULSIS, ένας ασθενής εκτέθηκε κατά λάθος σε μια δόση 600 mg ημερησίως για ένα σύνολο 21 ημερών. Ένα μη σοβαρό ανεπιθύμητο συμβάν (ρινοφαρυγγίτιδα) εμφανίστηκε και επιλύθηκε κατά το διάστημα της χορήγησης λανθασμένης δόσης, χωρίς εκδήλωση άλλων αναφερόμενων συμβάντων. Στην περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται και γενικά υποστηρικτικά μέτρα να ξεκινούν όπως χρειάζεται.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς της πρωτεϊνικής κινάσης, κωδικός ATC: L01XE31

### Μηχανισμός δράσης

Το nintedanib είναι ένα μικρό μόριο, αναστολέας της κινάσης της τυροσίνης συμπεριλαμβανομένων των υποδοχέων του αυξητικού παράγοντα που παράγεται από τα αιμοπετάλια (PDGFR) α και β, του υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα των ινοβλαστών (FGFR) 1-3 και των VEGFR 1-3. Επιπρόσθετα, το nintedanib αναστέλλει τις κινάσες Lck (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης ειδική για τα λεμφοκύτταρα), Lyn (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης Lyn), Src (πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης πρωτο-ογκογονιδίου src) και CSF1R (υποδοχέας παράγοντα της διέγερσης αποικιών 1). Το nintedanib δεσμεύεται ανταγωνιστικά στη θέση πρόσδεσης της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) αυτών των κινασών και εμποδίζει τις ακολουθίες ενδοκυτταρικής μεταφοράς σημάτων, οι οποίες έχει καταδειχθεί ότι συμμετέχουν στην παθογένεση της αναδιαμόρφωσης του ινωτικού ιστού στις διάμεσες πνευμονοπάθειες.

### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Στις *in vitro* μελέτες με χρήση ανθρώπινων κυττάρων, το nintedanib έχει καταδειχθεί ότι αναστέλλει διαδικασίες που θεωρούνται ότι συμμετέχουν στην εκκίνηση της παθογένεσης της ίνωσης, στην απελευθέρωση προ-ινωτικών διαμεσολαβητών από μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος και πόλωση των μακροφάγων σε εναλλακτικά ενεργοποιημένα μακροφάγα. Το nintedanib έχει καταδειχθεί ότι αναστέλλει θεμελιώδεις διεργασίες στην ίνωση οργάνων, στον πολλαπλασιασμό και τη μετανάστευση των ινοβλαστών και στη μετατροπή στον ενεργό φαινότυπο των μυοϊνοβλαστών, καθώς και στην έκκριση της εξωκυττάριας ουσίας. Σε μελέτες σε ζώα σε πολλαπλά μοντέλα IPF, SSc/SSc-ILD, ILD σχετιζόμενης με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) και ίνωσης άλλων οργάνων, το nintedanib έχει δείξει αντιφλεγμονώδεις και αντι-ινωτικές δράσεις στον πνεύμονα, στο δέρμα, στην καρδιά, στον νεφρό και στο ήπαρ. Το nintedanib άσκησε επίσης αγγειακή δράση. Μείωσε την απόπτωση των δερματικών μικροαγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων και εξασθένησε την πνευμονική αγγειακή αναδιαμόρφωση μειώνοντας τον πολλαπλασιασμό των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, το πάχος των πνευμονικών αγγειακών τοιχωμάτων και το ποσοστό των αποφραγμένων πνευμονικών αγγείων.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

#### *Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF)*

Η κλινική αποτελεσματικότητα του nintedanib έχει μελετηθεί σε ασθενείς με IPF σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες φάσης III με πανομοιότυπο σχεδιασμό (INPULSIS-1 (1199.32) και INPULSIS-2 (1199.34)). Οι ασθενείς με αρχική τιμή FVC < 50% της προβλεπόμενης ή με διαχυτική ικανότητα μονοξειδίου του άνθρακα (DLCO με διόρθωση ως προς την αιμοσφαιρίνη) < 30 % της προβλεπόμενης στην αρχική κατάσταση αποκλείστηκαν από τις δοκιμές. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 3:2 σε θεραπεία με Ofen 150 mg ή εικονικό φάρμακο δύο φορές την ημέρα για 52 εβδομάδες.

Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της Βίαιης Ζωτικής Χωρητικότητας (FVC). Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η μεταβολή από την αρχική τιμή της συνολικής βαθμολογίας στο Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ) σε 52 εβδομάδες και ο χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της IPF.

#### Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC

Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (σε ml) ήταν σημαντικά μειωμένος σε ασθενείς που λάμβαναν nintedanib σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Το αποτέλεσμα της θεραπείας ήταν σταθερό σε αμφότερες τις δοκιμές. Βλ. Πίνακα 3 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης.

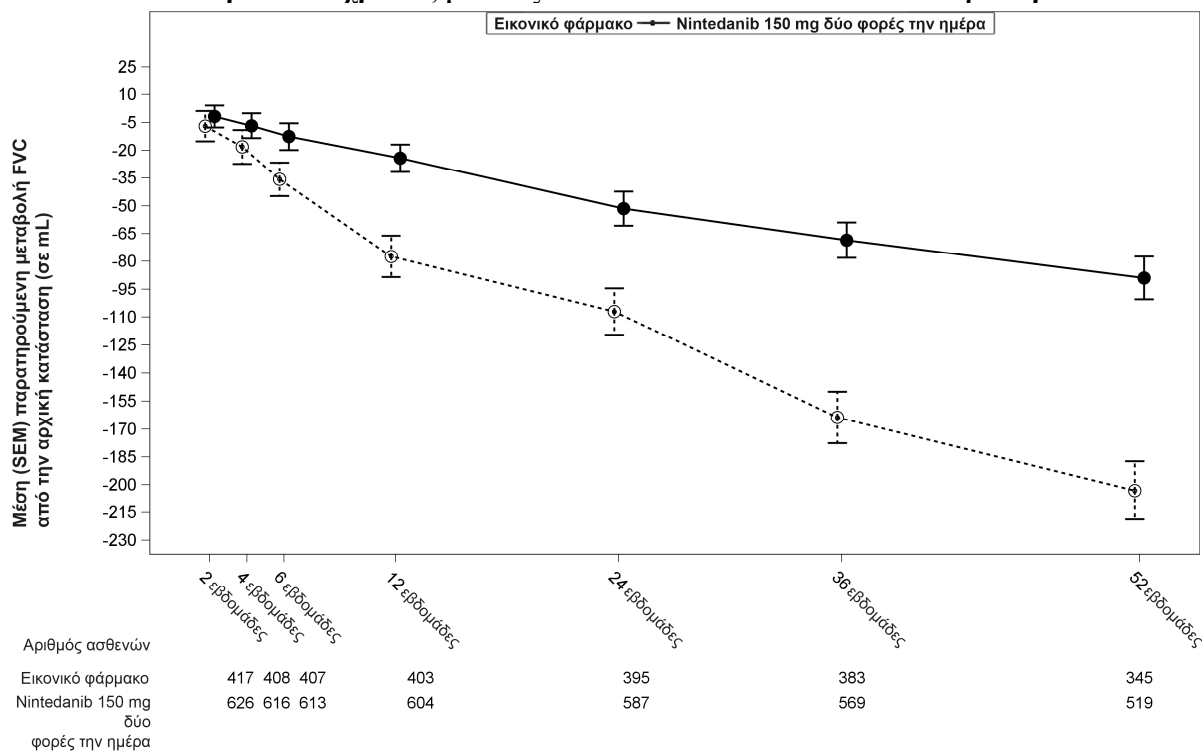
**Πίνακας 3: Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (mL) στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 Συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	204	309	219	329	423	638
Ρυθμός <sup>1</sup> (SE) μείωσης σε 52 εβδομάδες	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου						
Διαφορά <sup>1</sup>		125,3		93,7		109,9
95% CI		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
p-τιμή		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
<sup>1</sup> Υπολογιζόμενη με βάση ένα μοντέλο τυχαίου συντελεστή παλινδρόμησης (random coefficient regression model). CI: διάστημα εμπιστοσύνης						

Η ισχύς της επίδρασης του nintedanib στη μείωση του ετήσιου ρυθμού έκπτωσης της FVC επιβεβαιώθηκε σε όλες τις προκαθορισμένες αναλύσεις ευαισθησίας. Σε ασθενείς με απουσία δεδομένων, η κύρια ανάλυση θεωρεί ότι η έκπτωση της FVC μετά την τελευταία παρατηρηθείσα τιμή θα ήταν όμοια με την έκπτωση σε άλλους ασθενείς στην ίδια ομάδα θεραπείας. Σε μια ανάλυση ευαισθησίας που θεώρησε ότι σε ασθενείς με απουσία δεδομένων την εβδομάδα 52 η έκπτωση της FVC μετά την τελευταία παρατηρηθείσα τιμή θα ήταν η ίδια όπως σε όλους τους ασθενείς στην ομάδα εικονικού φαρμάκου, η προσαρμοσθείσα διαφορά στον ετήσιο ρυθμό έκπτωσης μεταξύ του nintedanib και του εικονικού φαρμάκου ήταν 113,9 mL/έτος (95% CI 69,2, 158,5) στην INPULSIS-1 και 83,3 mL/έτος (95% CI 37,6, 129,0) στην INPULSIS-2.

Επιπρόσθετα, παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε άλλα τελικά σημεία πνευμονικής λειτουργίας, π.χ. μεταβολή από την αρχική τιμή της FVC την εβδομάδα 52 και σε αναλύσεις ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC παρέχοντας περαιτέρω απόδειξη των αποτελεσμάτων του nintedanib στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου. Βλ. Εικόνα 1 για την πορεία της μεταβολής από την αρχική τιμή στην πάροδο του χρόνου σε αμφοτέρες τις ομάδες θεραπείας, με βάση τη συγκεντρωτική ανάλυση των μελετών INPULSIS-1 και INPULSIS-2.

**Εικόνα 1: Μέση (SEM) παρατηρούμενη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (mL) στην πάροδο του χρόνου, μελέτες INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά**



bid = δύο φορές την ημέρα

Ανάλυση ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC

Σε αμφότερες τις δοκιμές INPULSIS, το ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC, που ορίζονται ως οι ασθενείς με απόλυτη έκπτωση στην προβλεπόμενη FVC % όχι μεγαλύτερη από 5% (ένας ουδός ενδεικτικός του αυξανόμενου κινδύνου θνησιμότητας στην IPF), ήταν σημαντικά υψηλότερο στην ομάδα του nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε αναλύσεις με χρήση ενός συντηρητικού ουδού 10%. Βλ. Πίνακα 4 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης.

**Πίνακας 4: Ποσοστό των ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC σε 52 εβδομάδες στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που υποβλήθηκαν σε ανάλυση	204	309	219	329	423	638
<b>Ουδός 5%</b>						
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC <sup>1</sup>	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου						
Λόγος πιθανοτήτων		1,85		1,79		1,84
95% CI		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
p-τιμή <sup>2</sup>		0,0010		0,0011		< 0,0001
<b>ουδός 10%</b>						
Αριθμός (%) ασθενών που ανταποκρίθηκαν όσον αφορά στην FVC <sup>1</sup>	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου						
Λόγος πιθανοτήτων		1,91		1,29		1,58
95% CI		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
p-τιμή <sup>2</sup>		0,0007		0,1833		0,0007

<sup>1</sup>Ανταποκρινόμενοι ασθενείς είναι εκείνοι χωρίς απόλυτη έκπτωση μεγαλύτερη από 5% ή 10% στην προβλεπόμενη FVC %, ανάλογα με τον ουδό και με μια αξιολόγηση της FVC σε 52 εβδομάδες.

<sup>2</sup>Με βάση μια λογιστική παλινδρόμηση.

*Χρόνος έως την εξέλιξη της νόσου (≥ 10% απόλυτη έκπτωση της προβλεπόμενης FVC % ή θάνατος)*

Σε αμφότερες τις δοκιμές INPULSIS, ο κίνδυνος εξέλιξης ήταν στατιστικά σημαντικά μειωμένος για ασθενείς στην ομάδα θεραπείας του nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Στη συγκεντρωτική ανάλυση, η αναλογία κινδύνου (HR) ήταν 0,60, κάτι που καταδεικνύει μια μείωση 40% στον κίνδυνο εξέλιξης για ασθενείς στην ομάδα θεραπείας του nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

**Πίνακας 5: Συχνότητα των ασθενών με  $\geq 10\%$  απόλυτη έκπτωση στην προβλεπόμενη FVC % ή το θάνατο σε 52 εβδομάδες και του χρόνου έως την εξέλιξη της νόσου στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309	219	329	423	638
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου <sup>1</sup>						
p-τιμή <sup>2</sup>		0,0001		0,0054		< 0,0001
Αναλογία κινδύνου <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
95% CI		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)
<sup>1</sup> Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).						
<sup>2</sup> Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).						
<sup>3</sup> Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.						

Μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ την εβδομάδα 52

Η συνολική βαθμολογία SGRQ που μετρά τη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (HRQoL) αναλύθηκε σε 52 εβδομάδες. Στη δοκιμή INPULSIS-2, οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο είχαν μεγαλύτερη αύξηση από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ σε σύγκριση με τους ασθενείς που λάμβαναν 150 mg nintedanib δύο φορές την ημέρα. Η επιδείνωση της HRQoL ήταν μικρότερη στην ομάδα του nintedanib. Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν στατιστικά σημαντική (-2,69, 95% CI: -4,95, -0,43, p=0,0197).

Στη δοκιμή INPULSIS-1, η αύξηση από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ του nintedanib και του εικονικού φαρμάκου (διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας: -0,05, 95% CI: -2,50, 2,40, p=0,9657). Στη συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών INPULSIS, η υπολογιζόμενη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή έως την εβδομάδα 52 στη συνολική βαθμολογία SGRQ ήταν μικρότερη στην ομάδα του nintedanib (3,53) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,96), με μια διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23, p=0,0923). Συνολικά, το αποτέλεσμα του nintedanib στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής όπως μετριέται με τη συνολική βαθμολογία SGRQ είναι μέτριο, υποδεικνύοντας μικρότερη επιδείνωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Χρόνος έως την πρώτη οξεία παρόξυνση της IPF

Στη δοκιμή INPULSIS-2, ο κίνδυνος της πρώτης οξείας παρόξυνσης της IPF σε 52 εβδομάδες ήταν σημαντικά μειωμένος σε ασθενείς που λάμβαναν nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, στη δοκιμή INPULSIS-1 δεν υπήρχε διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Στη συγκεντρωτική ανάλυση των δοκιμών INPULSIS, ένας αριθμητικά χαμηλότερος κίνδυνος της πρώτης οξείας παρόξυνσης παρατηρήθηκε σε ασθενείς που λάμβαναν nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Βλ. Πίνακα 6 για μεμονωμένα και συγκεντρωτικά αποτελέσματα της μελέτης.



**Πίνακας 6: Ανάλυση της συχνότητας των ασθενών με οξείες παρόξυνσεις της IPF σε 52 εβδομάδες και του χρόνου έως την πρώτη παρόξυνση με βάση τα αναφερόμενα από τον ερευνητή συμβάντα στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309	219	329	423	638
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου <sup>1</sup>						
p-τιμή <sup>2</sup>		0,6728		0,0050		0,0823
Αναλογία κινδύνου <sup>3</sup>		1,15		0,38		0,64
95% CI		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)
<sup>1</sup> Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών).						
<sup>2</sup> Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test).						
<sup>3</sup> Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.						

Όλα τα ανεπιθύμητα συμβάντα οξείας παρόξυνσης της IPF που αναφέρθηκαν από τον ερευνητή αξιολογήθηκαν από μια τυφλοποιημένη επιτροπή επιβεβαίωσης. Μια προκαθορισμένη ανάλυση ευαισθησίας του χρόνου έως την πρώτη «επιβεβαιωμένη» ή «πιθανολογούμενη» τεκμηριωμένη οξεία παρόξυνση της IPF πραγματοποιήθηκε στα συγκεντρωτικά δεδομένα. Η συχνότητα των ασθενών με τουλάχιστον 1 επιβεβαιωμένη παρόξυνση που εμφανίστηκε εντός 52 εβδομάδων ήταν χαμηλότερη στην ομάδα του nintedanib (1,9% των ασθενών) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (5,7% των ασθενών). Η ανάλυση του χρόνου έως την εμφάνιση συμβάντος (time to event analysis) των επιβεβαιωμένων παρόξυνσεων με χρήση συγκεντρωτικών δεδομένων έδειξε αναλογία κινδύνου (HR) 0,32 (95% CI 0,16, 0,65, p=0,0010). Αυτό υποδεικνύει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης μιας πρώτης οξείας τεκμηριωμένης παρόξυνσης της IPF ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερος στην ομάδα του nintedanib σε σύγκριση με την ομάδα εικονικού φαρμάκου σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο.

#### Ανάλυση επιβίωσης

Στην προκαθορισμένη συγκεντρωτική ανάλυση των δεδομένων επιβίωσης στις δοκιμές INPULSIS, η συνολική θνησιμότητα σε 52 εβδομάδες ήταν χαμηλότερη στην ομάδα του nintedanib (5,5%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (7,8%). Η ανάλυση του χρόνου έως το θάνατο (the analysis of time to death) κατέληξε σε μια αναλογία κινδύνου (HR) 0,70 (95% CI 0,43, 1,12, p=0,1399). Τα αποτελέσματα όλων των τελικών σημείων επιβίωσης (όπως η θνησιμότητα υπό θεραπεία και η θνησιμότητα από το αναπνευστικό) έδειξαν μια σταθερή αριθμητική διαφορά, ευνοϊκή για το nintedanib.

**Πίνακας 7: Θνησιμότητα από όλες τις αιτίες σε 52 εβδομάδες στις δοκιμές INPULSIS-1, INPULSIS-2 και στα συγκεντρωτικά δεδομένα – ομάδα που έλαβε θεραπεία**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 και INPULSIS-2 συγκεντρωτικά	
	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός σε κίνδυνο	204	309	219	329	423	638
Ασθενείς με συμβάντα, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου <sup>1</sup>						
p-τιμή <sup>2</sup>		0,2880		0,2995		0,1399
Αναλογία κινδύνου <sup>3</sup>		0,63		0,74		0,70
95% CI		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)
<sup>1</sup> Με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν σε έως και 372 ημέρες (52 εβδομάδες + περιθώριο 7 ημερών). <sup>2</sup> Με βάση ένα τεστ λογαριθμικής κατάταξης (Log-rank test). <sup>3</sup> Με βάση ένα μοντέλο παλινδρόμησης του Cox.						

Υποστηρικτικά στοιχεία από τα αποτελέσματα της δοκιμής φάσης II (1199.30) Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα

Επιπρόσθετα στοιχεία αποτελεσματικότητας παρέχονται από την τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή για τον προσδιορισμό της δόσης φάσης II συμπεριλαμβανομένης μιας ομάδας δόσης nintedanib 150 mg δύο φορές την ημέρα.

Το κύριο τελικό σημείο, ο ρυθμός έκπτωσης της FVC σε 52 εβδομάδες ήταν χαμηλότερο στο σκέλος του nintedanib (-0,060 L/έτος, N=84) σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (-0,190 L/έτος, N=83). Η υπολογιζόμενη διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 0,131 L/έτος (95% CI 0,027, 0,235). Η διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας έφτασε σε ονομαστική στατιστική σημαντικότητα (p=0,0136).

Η υπολογιζόμενη μέση μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ σε 52 εβδομάδες ήταν 5,46 για το εικονικό φάρμακο, υποδεικνύοντας επιδείνωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής και -0,66 για το nintedanib, υποδεικνύοντας σταθερότητα της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής. Η υπολογιζόμενη μέση διαφορά για το nintedanib σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ήταν -6,12 (95% CI: -10,57, -1,67, p=0,0071).

Ο αριθμός των ασθενών με οξείες παροξύνσεις IPF σε 52 εβδομάδες ήταν χαμηλότερος στην ομάδα του nintedanib (2,3%, N=86) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (13,8%, N=87). Η υπολογιζόμενη αναλογία κινδύνου του nintedanib έναντι του εικονικού φαρμάκου ήταν 0,16 (95% CI 0,04, 0,71, p=0,0054).

Επιπρόσθετα δεδομένα από τη δοκιμή INJOURNEY φάσης IV με Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα και πρόσθετη πιρφενιδόνη

Η ταυτόχρονη θεραπεία με nintedanib και πιρφενιδόνη έχει διερευνηθεί σε μια τυχαιοποιημένη δοκιμή διερεύνησης ανοικτής επισήμανσης του nintedanib 150 mg δύο φορές την ημέρα με πρόσθετη πιρφενιδόνη (τιτλοποιημένη σε 801 mg τρεις φορές την ημέρα) σε σύγκριση με μόνο nintedanib 150 mg δύο φορές την ημέρα σε 105 τυχαιοποιημένους ασθενείς για 12 εβδομάδες. Το κύριο τελικό σημείο ήταν το ποσοστό ασθενών με ανεπιθύμητα συμβάντα του γαστρεντερικού από την έναρξη έως την εβδομάδα 12. Τα ανεπιθύμητα συμβάντα του γαστρεντερικού ήταν συχνά και σε συμφωνία με το τεκμηριωμένο προφίλ ασφάλειας του κάθε συστατικού. Διάρροια, ναυτία και έμετος ήταν τα πιο συχνά ανεπιθύμητα συμβάντα που αναφέρθηκαν σε 20 (37,7%) έναντι 16 (31,4%), σε 22 (41,5%) έναντι 6 (11,8%) και σε 15 (28,3%) έναντι 6 (11,8%) ασθενών, που έλαβαν θεραπεία με πιρφενιδόνη επιπρόσθετα στο nintedanib έναντι λήψης θεραπείας μόνο με nintedanib, αντίστοιχα.

Οι μέσες (SE) απόλυτες μεταβολές από την αρχική τιμή στην FVC κατά την εβδομάδα 12 ήταν -13,3 (17,4) ml σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με nintedanib με πρόσθετη πιρφενιδόνη (n=48) σε σύγκριση με -40,9 (31,4) ml σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία μόνο με nintedanib (n=44).

#### *Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD)*

Η κλινική αποτελεσματικότητα του Ofen έχει μελετηθεί σε ασθενείς με SSc-ILD σε μια διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III (SENSCIS). Οι ασθενείς διαγνώστηκαν με SSc-ILD βάσει των κριτηρίων ταξινόμησης για SSc του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας / της Ευρωπαϊκής Ένωσης κατά του Ρευματισμού (American College of Rheumatology / European League Against Rheumatism) του 2013 και μία υπολογιστική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας (HRCT) θώρακος που είχε διενεργηθεί εντός των προηγούμενων 12 μηνών. Ένα σύνολο 580 ασθενών τυχαιοποιήθηκαν σε αναλογία 1:1 για να λάβουν είτε Ofen 150 mg bid είτε αντίστοιχο εικονικό φάρμακο για τουλάχιστον 52 εβδομάδες, από τους οποίους 576 ασθενείς έλαβαν θεραπεία. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε βάσει εντοπισμού αντισωμάτων έναντι της τοποϊσομεράσης (ATA). Οι συγκεκριμένοι ασθενείς παρέμειναν στην τυφλοποιημένη θεραπεία της μελέτης για έως 100 εβδομάδες (διάμεση έκθεση στο Ofen 15,4 μήνες, μέση έκθεση στο Ofen 14,5 μήνες).

Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC σε 52 εβδομάδες. Τα βασικά δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στην τροποποιημένη Βαθμολογία Δέρματος κατά Rodnan (mRSS) την εβδομάδα 52 και η απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία στο Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ) την εβδομάδα 52.

Στον συνολικό πληθυσμό, 75,2% των ασθενών ήταν γυναίκες. Η μέση (τυπική απόκλιση [SD, ελάχ.-μέγ.]) ηλικία ήταν 54,0 (12,2, 20-79) έτη. Συνολικά, 51,9% των ασθενών είχαν διάχυτη δερματική συστηματική σκλήρυνση (SSc) και 48,1% είχαν περιορισμένη δερματική SSc. Ο μέσος (SD) χρόνος από την πρώτη εκδήλωση ενός συμπτώματος μη Raynaud ήταν 3,49 (1,7) έτη. Κατά την έναρξη, 49,0% των ασθενών ελάμβαναν σταθερή θεραπεία με μυκοφαινόλη. Το προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με ή χωρίς μυκοφαινόλη κατά την έναρξη ήταν συγκρίσιμο.

#### Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC

Ο ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (ml) σε 52 εβδομάδες μειώθηκε σημαντικά κατά 41,0 ml σε ασθενείς που λάμβαναν Ofen σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (Πίνακας 8), το οποίο αντιστοιχεί σε σχετική αποτελεσματικότητα 43,8%.

**Πίνακας 8: Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (ml) σε 52 εβδομάδες**

	Εικονικό φάρμακο	Ofen 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν	288	287
Ρυθμός <sup>1</sup> (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά <sup>1</sup>		41,0
95% CI		(2,9, 79,0)
τιμή p		<0,05

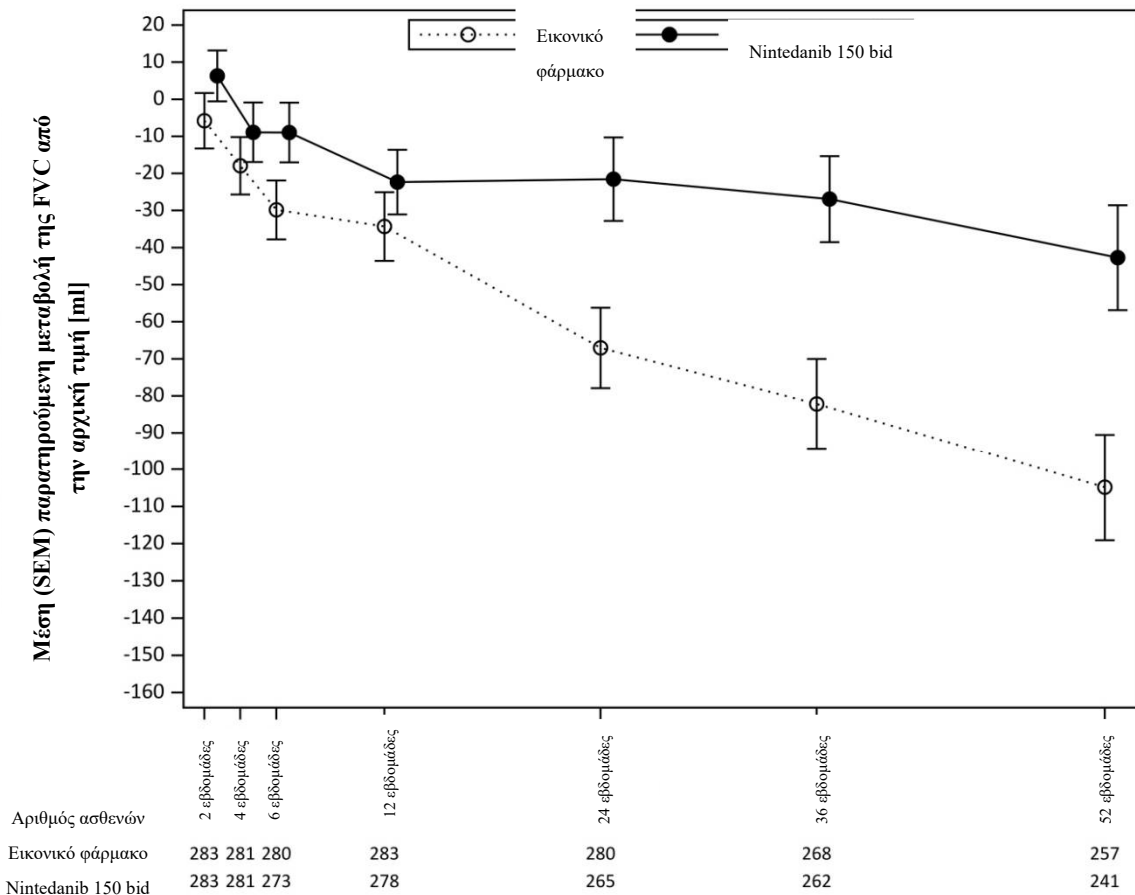
<sup>1</sup>Με βάση έναν τυχαίο συντελεστή παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της θεραπείας, εντοπισμό ATA, φύλο, σταθερές συνεχείς επιδράσεις του χρόνου, αρχική FVC [ml], ηλικία, ύψος και συμπεριλαμβανομένων των αλληλεπιδράσεων θεραπείας-χρόνου και αρχικής τιμής-χρόνου. Η τυχαία επίδραση συμπεριλήφθηκε για το ειδικό ανά ασθενή σημείο τομής και τον χρόνο. Τα σφάλματα μεταξύ των ασθενών μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα μεταβλητότητας-συμμεταβλητότητας. Η ενδοατομική διακύμανση μοντελοποιήθηκε μέσω ενός πίνακα μεταβλητότητας-συμμεταβλητότητας συνιστωσών μεταβλητότητας.

Η επίδραση του Ofen στη μείωση του ετήσιου ρυθμού έκπτωσης της FVC ήταν παρόμοια σε όλες τις προκαθορισμένες αναλύσεις ευαισθησίας (π.χ. κατά ηλικία, φύλο και χρήση μυκοφαινόλης).

Επιπρόσθετα, παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε άλλα τελικά σημεία πνευμονικής λειτουργίας, π.χ. απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή της FVC σε ml την εβδομάδα 52 (Εικόνα 2 και Πίνακας 9) και ρυθμός έκπτωσης της προβλεπόμενης FVC σε % σε 52 εβδομάδες (Πίνακας 10) παρέχοντας περαιτέρω επαλήθευση της δράσης του Ofen στην επιβράδυνση της εξέλιξης της SSc-ILD. Επιπλέον, λιγότεροι ασθενείς στην ομάδα του Ofen είχαν απόλυτη έκπτωση της FVC > 5% της προβλεπόμενης (20,6% στην ομάδα του Ofen έναντι 28,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, OR=0,65, p=0,0287). Η σχετική έκπτωση της FVC σε ml > 10% ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων (16,7% στην ομάδα του Ofen έναντι 18,1% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, OR=0,91, p=0,6842). Σε αυτές τις αναλύσεις, οι τιμές FVC που έλειπαν την εβδομάδα 52 υπολογίστηκαν βάσει της χειρότερης τιμής του ασθενούς κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Μία διερευνητική ανάλυση δεδομένων έως 100 εβδομάδες (μέγιστη διάρκεια θεραπείας στη SENSIS) έδειξε ότι η δράση του Ofen κατά τη διάρκεια της θεραπείας ως προς την επιβράδυνση της εξέλιξης της SSc-ILD παρέμεινε και πέρα από τις 52 εβδομάδες.

**Εικόνα 2: Μέση (SEM) παρατηρούμενη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (ml) σε 52 εβδομάδες**



bid = δύο φορές την ημέρα

**Πίνακας 9: Απόλυτη μεταβολή της FVC από την αρχική τιμή (ml) την εβδομάδα 52**

	Εικονικό φάρμακο	Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν	288	288
Μέση (SD) τιμή στην αρχική κατάσταση	2.541,0 (815,5)	2.458,5 (735,9)
Μέση <sup>1</sup> (SE) μεταβολή από την αρχική κατάσταση την εβδομάδα 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Μέση τιμή <sup>1</sup>		46,4
95% CI		(8,1, 84,7)
τιμή p		<0,05

<sup>1</sup>Με βάση το Μικτό Μοντέλο για Επαναλαμβανόμενες Μετρήσεις (MMRM), με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις εντοπισμού ΑΤΑ, επίσκεψης, αλληλεπίδρασης θεραπείας-επίσκεψης, αλληλεπίδρασης αρχικής κατάστασης-επίσκεψης, ηλικίας, φύλου και ύψους. Η επίσκεψη ήταν η επαναλαμβανόμενη μέτρηση. Τα σφάλματα μεταξύ των ασθενών μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα διασπορών-συνδιασπορών. Η προσαρμοσμένη μέση τιμή βασίστηκε σε όλους τους αναλυόμενους ασθενείς στο μοντέλο (όχι μόνο ασθενείς με αρχική τιμή και μέτρηση την εβδομάδα 52).

**Πίνακας 10: Ετήσιος ρυθμός έκπτωσης της FVC (% της προβλεπόμενης) σε 52 εβδομάδες**

	Εικονικό φάρμακο	Ofev 150 mg δύο φορές την ημέρα
Αριθμός ασθενών που αναλύθηκαν	288	287
Ρυθμός <sup>1</sup> (SE) έκπτωσης σε 52 εβδομάδες	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Σύγκριση έναντι εικονικού φαρμάκου		
Διαφορά <sup>1</sup>		1,15
95% CI		(0,09, 2,21)
τιμή p		<0,05

<sup>1</sup>Με βάση έναν τυχαίο συντελεστή παλινδρόμησης με σταθερές κατηγορικές επιδράσεις της θεραπείας, εντοπισμός ΑΤΑ, σταθερές συνεχείς επιδράσεις του χρόνου, αρχικής FVC [% προβλ.] και συμπεριλαμβανομένων των αλληλεπιδράσεων θεραπείας-χρόνου και αρχικής τιμής-χρόνου. Η τυχαία επίδραση συμπεριλήφθηκε για το ειδικό ανά ασθενή σημείο τομής και τον χρόνο. Τα σφάλματα εντός του ασθενή μοντελοποιήθηκαν μέσω ενός μη δομημένου πίνακα διασπορών-συνδιασπορών. Η ενδοατομική διακύμανση μοντελοποιήθηκε μέσω ενός πίνακα μεταβλητότητας-συμμεταβλητότητας συνιστωσών μεταβλητότητας.

Μεταβολή από την αρχική τιμή στην τροποποιημένη Βαθμολογία Δέρματος κατά Rodnan (mRSS) την εβδομάδα 52

Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη βαθμολογία mRSS την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας του Ofev (-2,17 (95% CI -2,69, -1,65)) και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (-1,96 (95% CI -2,48, -1,45)). Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν -0,21 (95% CI -0,94, 0,53· p = 0,5785).

Μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία στο Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο του St. George (SGRO) την εβδομάδα 52

Η προσαρμοσμένη μέση απόλυτη μεταβολή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία SGRQ την εβδομάδα 52 ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας του Ofen (0,81 (95% CI -0,92, 2,55)) και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (-0,88 (95% CI -2,58, 0,82)). Η προσαρμοσμένη μέση διαφορά μεταξύ των ομάδων θεραπείας ήταν 1,69 (95% CI -0,73, 4,12  $p = 0,1711$ ).

#### Ανάλυση επιβίωσης

Η θνησιμότητα κατά τη διάρκεια όλης της μελέτης ήταν συγκρίσιμη μεταξύ της ομάδας του Ofen ( $N = 10$ , 3,5%) και της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ( $N = 9$ , 3,1%). Από την ανάλυση του χρόνου έως τον θάνατο κατά τη διάρκεια όλης της μελέτης προέκυψε HR 1,16 (95% CI 0,47, 2,84·  $p = 0,7535$ ).

#### Διάστημα QT

Σε μια ειδική μελέτη σε ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνο, οι μετρήσεις QT/QTc καταγράφηκαν και έδειξαν ότι μια εφάπαξ από στόματος δόση 200 mg nintedanib, καθώς και πολλαπλές από στόματος δόσεις 200 mg nintedanib που χορηγήθηκαν δύο φορές την ημέρα για 15 ημέρες δεν παρέτειναν το διάστημα QTcF.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Ofen σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην IPF (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

#### Απορρόφηση

Το nintedanib έφτασε τις μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος περίπου 2-4 ώρες μετά την από στόματος χορήγηση ως καψάκιο μαλακής ζελατίνης κάτω από συνθήκες σίτισης (εύρος 0,5-8 ώρες). Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα μιας δόσης 100 mg ήταν 4,69% (90% CI: 3,615-6,078) σε υγιείς εθελοντές. Η απορρόφηση και η βιοδιαθεσιμότητα μειώνονται από επιδράσεις των μεταφορέων και σημαντικό μεταβολισμό πρώτης διόδου. Η αναλογικότητα της δόσης καταδείχθηκε με την αύξηση της έκθεσης στο nintedanib (εύρος δόσης 50-450 mg μία φορά την ημέρα και 150-300 mg δύο φορές την ημέρα). Οι συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης στο πλάσμα επιτεύχθηκαν εντός μίας εβδομάδας χορήγησης το αργότερο.

Μετά από την πρόσληψη τροφής, η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε κατά 20% περίπου σε σύγκριση με τη χορήγηση σε συνθήκες νηστείας (CI: 95,3-152,5%) και υπήρξε καθυστέρηση της απορρόφησης (διάμεση  $t_{max}$  σε νηστεία: 2,00 ώρες, σε σίτιση: 3,98 ώρες).

#### Κατανομή

Το nintedanib ακολουθεί τουλάχιστον διφασική κινητική κατανομής. Μετά από ενδοφλέβια έγχυση, παρατηρήθηκε υψηλός όγκος κατανομής ( $V_{ss}$ : 1.050 L, 45,0% gCV).

Η *in vitro* πρωτεϊνική δέσμευση του nintedanib στο ανθρώπινο πλάσμα ήταν υψηλή, με κλάσμα δέσμευσης 97,8%. Η αλβουμίνη του ορού θεωρείται ως η μείζονα πρωτεΐνη δέσμευσης. Το nintedanib κατανέμεται κατά κύριο λόγο στο πλάσμα με αναλογία αίματος προς πλάσμα 0,869.

#### Βιομετασχηματισμός

Η κύρια μεταβολική αντίδραση για το nintedanib είναι η υδρολυτική διάσπαση από εστεράσες που οδηγεί στο τμήμα ελεύθερου οξέος BIBF 1202. Το BIBF 1202 υφίσταται κατόπιν γλυκουρονίδωση από ένζυμα της ουριδινο-5'-διφωσφο-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσης (UGT), δηλ. UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 και UGT 1A10 σε BIBF 1202 γλυκουρονίδιο.

Μόνο ένας μικρός βαθμός της βιομετατροπής του nintedanib αποτελείται από οδούς CYP, με το CYP 3A4 να είναι το κύριο ένζυμο που συμμετέχει. Ο μείζων εξαρτώμενος από το CYP μεταβολίτης δεν ήταν δυνατόν να ανιχνευτεί στο πλάσμα στη μελέτη ADME στον άνθρωπο. *In vitro*, ο εξαρτώμενος από το CYP μεταβολισμός ευθύνεται για περίπου το 5% σε σύγκριση με περίπου 25% της διάσπασης του εστέρα. Κανένα εκ των nintedanib, BIBF 1202 και BIBF 1202 γλυκουρονίδιο δεν ανέστειλαν ούτε προκάλεσαν επαγωγή των ενζύμων CYP σε προκλινικές μελέτες. Επομένως, αλληλεπιδράσεις μεταξύ

φαρμάκων μεταξύ του nintedanib και των υποστρωμάτων του CYP, των αναστολέων του CYP ή των επαγωγέων του CYP δεν αναμένονται.

#### Αποβολή

Η ολική κάθαρση πλάσματος μετά την ενδοφλέβια έγχυση ήταν υψηλή (CL: 1.390 ml/min, 28,8% gCV). Η απέκκριση από τα ούρα αμετάβλητης δραστικής ουσίας εντός 48 ωρών ήταν περίπου το 0,05% της δόσης (31,5% gCV) μετά την από στόματος χορήγηση και περίπου το 1,4% της δόσης (24,2% gCV) μετά από ενδοφλέβια χορήγηση. Η νεφρική κάθαρση ήταν 20 ml/min (32,6% gCV). Η κύρια οδός αποβολής της σχετιζόμενης με το φάρμακο ραδιενέργειας μετά την από στόματος χορήγηση [<sup>14</sup>C] nintedanib ήταν μέσω χολικής απέκκρισης/απέκκρισης με τα κόπρανα (93,4% της δόσης, 2,61% gCV). Η συμβολή της νεφρικής απέκκρισης στην ολική κάθαρση ήταν μικρή (0,649% της δόσης, 26,3% gCV). Η συνολική ανάκτηση θεωρήθηκε πλήρης (περίπου 90 %) εντός 4 ημερών από τη χορήγηση. Ο τελικός χρόνος ημιζωής του nintedanib ήταν μεταξύ 10 και 15 ωρών (gCV % περίπου 50%).

#### Γραμμικότητα/ μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική (ΦΚ) του nintedanib μπορεί να θεωρηθεί γραμμική σε σχέση με το χρόνο (δηλ. από τα δεδομένα εφάπαξ δόσης μπορούν να εξαχθούν τα δεδομένα πολλαπλών δόσεων). Η συσσώρευση μετά από πολλαπλή χορήγηση ήταν 1,04 φορές για τη C<sub>max</sub> και 1,38 φορές για την AUC<sub>τ</sub>. Οι κατώτερες συγκεντρώσεις του nintedanib παρέμειναν σταθερές για πάνω από ένα χρόνο.

#### Μεταφορά

Το nintedanib είναι ένα υπόστρωμα της P-gr. Για το δυναμικό αλληλεπίδρασης του nintedanib με αυτόν τον μεταφορέα, βλ. παράγραφο 4.5. Το nintedanib καταδείχθηκε ότι δεν είναι υπόστρωμα ή αναστολέας των OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ή MRP-2 *in vitro*. Το nintedanib δεν ήταν επίσης υπόστρωμα του BCRP. Μόνο ένα ασθενές δυναμικό αναστολής στους OCT-1, BCRP και P-gr παρατηρήθηκε *in vitro* που θεωρείται μικρής κλινικής σημασίας. Το ίδιο ισχύει για το nintedanib ως υπόστρωμα του OCT-1.

#### Ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού σε ειδικούς πληθυσμούς

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του nintedanib ήταν παρόμοιες σε υγιείς εθελοντές, ασθενείς με IPF, ασθενείς με SSc-ILD και ασθενείς με καρκίνο. Με βάση τα αποτελέσματα φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PopPK) σε ασθενείς με IPF και μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) (N=1.191) και περιγραφικές διερευνήσεις, η έκθεση στο nintedanib δεν επηρεάστηκε από το φύλο (διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος), την ήπια και μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (που υπολογίζεται από την κάθαρση κρεατινίνης), την κατανάλωση αλκοόλ ή το γονότυπο της P-gr. Αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PopPK) έδειξαν μέτριες επιδράσεις στην έκθεση σε nintedanib ανάλογα με την ηλικία, το σωματικό βάρος και τη φυλή (βλ. παρακάτω). Με βάση την υψηλή διακύμανση της έκθεσης μεταξύ των ατόμων που παρατηρήθηκε, αυτές οι μέτριες επιδράσεις δεν θεωρήθηκαν κλινικά σχετικές (βλ. παράγραφο 4.4).

#### Ηλικία

Η έκθεση στο nintedanib αυξήθηκε γραμμικά με την ηλικία. Η AUC<sub>τ,ss</sub> μειώθηκε κατά 16% για έναν ασθενή ηλικίας 45 ετών και αυξήθηκε κατά 13% για έναν ασθενή ηλικίας 76 ετών σχετικά με έναν ασθενή με τη διάμεση ηλικία των 62 ετών. Το ηλικιακό εύρος που καλύφθηκε από την ανάλυση ήταν από 29 έως 85 ετών. Περίπου το 5% του πληθυσμού ήταν ηλικίας άνω των 75 ετών. Με βάση το μοντέλο φαρμακοκινητικής πληθυσμού (PopPK), παρατηρήθηκε μια αύξηση στην έκθεση στο nintedanib περίπου 20 - 25% σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε παιδιατρικούς πληθυσμούς.

#### Σωματικό βάρος

Παρατηρήθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ του σωματικού βάρους και της έκθεσης στο nintedanib. Η AUC<sub>τ,ss</sub> αυξήθηκε κατά 25% για έναν ασθενή 50 kg (5<sup>ο</sup> εκατοστημόριο) και μειώθηκε κατά 19% για έναν ασθενή 100 kg (95<sup>ο</sup> εκατοστημόριο) σχετικά με έναν ασθενή με το διάμεσο βάρος των 71,5 kg.

### Φυλή

Η μέση έκθεση του πληθυσμού σε nintedanib ήταν κατά 33 - 50% υψηλότερη σε Κινέζους, Ταϊβανέζους και Ινδούς ασθενείς και κατά 16% υψηλότερη σε Ιάπωνες ασθενείς ενώ ήταν κατά 16 - 22% χαμηλότερη σε Κορεάτες σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (διορθωμένη ως προς το σωματικό βάρος). Τα δεδομένα από μαύρους ασθενείς ήταν πολύ περιορισμένα αλλά στο ίδιο εύρος όπως και για τους Καυκάσιους.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Σε μια ειδική μελέτη εφάπαξ δόσης φάσης I και σε σύγκριση με υγιή άτομα, η έκθεση στο nintedanib βάσει της  $C_{max}$  και της AUC ήταν 2,2 φορές υψηλότερη σε εθελοντές με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh A, 90% CI 1,3 - 3,7 για τη  $C_{max}$  και 1,2 - 3,8 για την AUC, αντίστοιχα). Σε εθελοντές με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh B), η έκθεση ήταν 7,6 φορές υψηλότερη βάσει της  $C_{max}$  (90% CI 4,4 - 13,2) και 8,7 φορές υψηλότερη (90% CI 5,7 - 13,1) βάσει της AUC, αντίστοιχα, σε σύγκριση με υγιείς εθελοντές. Άτομα με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child Pugh C) δεν έχουν μελετηθεί.

### Ταυτόχρονη θεραπεία με πιρφενιδόνη

Σε μια ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση του nintedanib με πιρφενιδόνη διερευνήθηκε σε ασθενείς με IPF. Η ομάδα 1 έλαβε μία εφάπαξ δόση 150 mg nintedanib πριν και μετά την τιτλοποίηση της δόσης προς τα πάνω στα 801 mg πιρφενιδόνης τρεις φορές την ημέρα σε σταθερή κατάσταση (N=20 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία). Η ομάδα 2 έλαβε θεραπεία σταθερής κατάστασης 801 mg πιρφενιδόνης τρεις φορές την ημέρα και είχε καθορισμό του ΦΚ προφίλ πριν και μετά από τουλάχιστον 7 ημέρες συγχορηγούμενης θεραπείας με 150 mg nintedanib δύο φορές την ημέρα (N=17 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία). Στην ομάδα 1, οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 93% (57% - 151%) και 96% (70% - 131%) για  $C_{max}$  και  $AUC_{0-tz}$  του nintedanib, αντίστοιχα (n=12 για ενδοατομική σύγκριση). Στην ομάδα 2, οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% CI) ήταν 97% (86% - 110%) και 95% (86% - 106%) για  $C_{max,ss}$  και  $AUC_{\tau,ss}$  της πιρφενιδόνης, αντίστοιχα (n=12 για ενδοατομική σύγκριση). Με βάση αυτά τα αποτελέσματα, δεν υπάρχουν ενδείξεις σχετικής φαρμακοκινητικής αλληλεπίδρασης μεταξύ φαρμάκων μεταξύ του nintedanib και της πιρφενιδόνης όταν χορηγούνται σε συνδυασμό (βλ. παράγραφο 4.4).

### Ταυτόχρονη θεραπεία με μοπσεντάνη

Σε μια ειδική φαρμακοκινητική μελέτη, η συγχορήγηση του Ofen με μοπσεντάνη διερευνήθηκε σε υγιείς εθελοντές. Τα άτομα έλαβαν μία εφάπαξ δόση 150 mg Ofen πριν και μετά από πολλαπλή χορήγηση δόσης 125 mg μοπσεντάνης δύο φορές την ημέρα σε σταθερή κατάσταση. Οι προσαρμοσμένοι λόγοι γεωμετρικού μέσου (90% διάστημα εμπιστοσύνης (CI)) ήταν 103% (86% - 124%) και 99% (91% - 107%) για  $C_{max}$  και  $AUC_{0-tz}$  του nintedanib, αντίστοιχα (n=13), υποδεικνύοντας ότι η συγχορήγηση nintedanib με μοπσεντάνη δεν μετέβαλε τη φαρμακοκινητική του nintedanib.

## 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

### Γενική τοξικολογία

Μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης σε αρουραίους και ποντίκια υποδεικνύουν χαμηλό δυναμικό οξείας τοξικότητας του nintedanib. Σε τοξικολογικές μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, οι ανεπιθύμητες ενέργειες (π.χ. πάχυνση επιφυσιακών πλακών, αλλοιώσεις κοπτήρων) σχετίζονται κυρίως με το μηχανισμό δράσης (π.χ. αναστολή του VEGFR-2) του nintedanib. Αυτές οι αλλαγές είναι γνωστές από άλλους αναστολείς του VEGFR-2 και μπορούν να θεωρηθούν αποτέλεσμα της κατηγορίας αυτής των φαρμάκων (class effects).

Διάρροια και έμετος που συνοδεύονται από μειωμένη κατανάλωση τροφής και απώλεια σωματικού βάρους παρατηρήθηκαν σε μελέτες τοξικότητας σε μη τρωκτικά.

Δεν υπήρχε ένδειξη αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων σε αρουραίους, σκύλους και πιθήκους *Cynomolgus*. Ήπιες αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων, οι οποίες δεν οφείλονταν σε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως διάρροια, παρατηρήθηκαν μόνο σε πιθήκους Rhesus.



### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Σε αρουραίους, η εμβρυϊκή θνησιμότητα και οι τερατογόνες επιδράσεις παρατηρήθηκαν με επίπεδα έκθεσης χαμηλότερα από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) των 150 mg δύο φορές την ημέρα. Παρατηρήθηκαν επίσης επιδράσεις στην ανάπτυξη του αξονικού σκελετού και την ανάπτυξη των μεγάλων αρτηριών σε υποθεραπευτικά επίπεδα έκθεσης.

Σε κουνέλια, η εμβρυϊκή θνησιμότητα και οι τερατογόνες επιδράσεις παρατηρήθηκαν με μία έκθεση περίπου 3 φορές υψηλότερη από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο (MRHD) αλλά αμφίσημες επιδράσεις στην εμβρυϊκή ανάπτυξη του αξονικού σκελετού και της καρδιάς παρατηρήθηκαν ήδη με μια έκθεση χαμηλότερη από αυτήν στη MRHD των 150 mg δύο φορές την ημέρα.

Σε μια μελέτη προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, οι επιδράσεις στην προ- και μεταγεννητική ανάπτυξη παρατηρήθηκαν με μια έκθεση χαμηλότερη από την MRHD.

Μια μελέτη ανδρικής γονιμότητας και πρώιμης εμβρυϊκής ανάπτυξης έως και την εμφύτευση σε αρουραίους δεν αποκάλυψε επιδράσεις στο ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα και την ανδρική γονιμότητα.

Σε αρουραίους, μικρές ποσότητες ραδιοσημασμένου nintedanib και/ή των μεταβολιτών του απεκκρίθηκαν στο γάλα ( $\leq 0,5\%$  της χορηγούμενης δόσης).

Από τις διεικτικές μελέτες καρκινογένεσης σε ποντικούς και αρουραίους, δεν υπήρξε καμία ένδειξη ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης του nintedanib.

Μελέτες γονοτοξικότητας δεν υπέδειξαν μεταλλαξιογόνο δυναμικό για το nintedanib.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο καψακίου

τριγλυκερίδια, μέσης αλυσίδας  
λίπος στερεό  
λεκιθίνη (σόγιας) (E322)

#### Κέλυφος καψακίου

ζελατίνη  
γλυκερόλη (85%)  
διοξείδιο του τιτανίου (E171)  
ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172)  
κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)

#### Μελάνι εκτύπωσης

κόμμεα λάκκας  
μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
προπυλενογλυκόλη (E1520)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

#### Ofen 100 mg μαλακά καψάκια

Τα μαλακά καψάκια Ofen 100 mg διατίθενται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

- 30 x 1 μαλακά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης Αλουμινίου/αλουμινίου
- 60 x 1 μαλακά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης Αλουμινίου/αλουμινίου

#### Ofen 150 mg μαλακά καψάκια

Τα μαλακά καψάκια Ofen 150 mg διατίθενται στα ακόλουθα μεγέθη συσκευασίας:

- 30 x 1 μαλακά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης Αλουμινίου/αλουμινίου
- 60 x 1 μαλακά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης Αλουμινίου/αλουμινίου

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

#### Ofen 100 mg μαλακά καψάκια

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

#### Ofen 150 mg μαλακά καψάκια

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

## **9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτη έγκρισης: 15 Ιανουαρίου 2015

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 23 Σεπτεμβρίου 2019

## **10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Εξωτερικό κουτί**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ofen 100 mg μαλακά καψάκια  
nintedanib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg nintedanib (ως εσουλκή).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 x 1 μαλακά καψάκια  
60 x 1 μαλακά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.



**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Ofev 100 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**Εξωτερικό κουτί**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ofen 150 mg μαλακά καψάκια  
nintedanib

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε καψάκιο περιέχει 150 mg nintedanib (ως εσουλκή).

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει λεκιθίνη σόγιας. Βλέπε φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

30 x 1 μαλακά καψάκια  
60 x 1 μαλακά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Ofev 150 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

Κυψέλη

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ofev 100 mg καψάκια  
nintedanib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Μην ανοίγετε πριν από τη χρήση.

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

Κυψέλη

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Ofev 150 mg καψάκια  
nintedanib

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Boehringer Ingelheim (λογότυπο)

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

Μην ανοίγετε πριν από τη χρήση.

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Ofev 100 mg μαλακά καψάκια nintedanib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Ofev και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ofev
3. Πώς να πάρετε το Ofev
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ofev
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το Ofev και ποια είναι η χρήση του

Το Ofev περιέχει τη δραστική ουσία nintedanib, ένα φάρμακο που ανήκει στην ομάδα των αποκαλούμενων αναστολέων των κινασών της τυροσίνης, και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF) και της διάμεσης πνευμονοπάθειας σχετιζόμενης με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD) σε ενήλικες.

##### Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF)

Η IPF είναι μια νόσος στην οποία ο ιστός στους πνεύμονές σας υφίσταται πάχυνση, σκλήρυνση και ουλοποίηση με τον χρόνο. Σαν αποτέλεσμα, η ουλοποίηση μειώνει την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου από τους πνεύμονες στην κυκλοφορία του αίματος και εμφανίζεται δυσκολία στη βαθιά αναπνοή. Το Ofev βοηθά στη μείωση της δημιουργίας ουλών και της σκλήρυνσης των πνευμόνων.

##### Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD)

Η συστηματική σκλήρυνση (SSc), γνωστή επίσης και ως σκληρόδερμα, είναι μία σπάνια χρόνια αυτοάνοση νόσος, η οποία προσβάλλει τον συνδετικό ιστό σε πολλά μέρη του σώματος. Η SSc προκαλεί ίνωση (ουλοποίηση και σκλήρυνση) του δέρματος και άλλων εσωτερικών οργάνων, όπως οι πνεύμονες. Όταν οι πνεύμονες πάσχουν από ίνωση, αυτό ονομάζεται διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD), και έτσι η πάθηση ονομάζεται SSc-ILD. Η ίνωση στους πνεύμονες μειώνει την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στην κυκλοφορία του αίματος, και η αναπνευστική ικανότητα μειώνεται. Το Ofev βοηθά στη μείωση της περαιτέρω δημιουργίας ουλών και σκλήρυνσης των πνευμόνων.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ofev

##### **Μην πάρετε το Ofev**

- εάν είστε έγκυος.
- σε περίπτωση αλλεργίας στο nintedanib, τα φυστίκια ή τη σόγια ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Ofen,

- εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα με το ήπαρ,
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα με τους νεφρούς σας,
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα αιμορραγίας,
- εάν λαμβάνετε φάρμακα που αραιώνουν το αίμα (όπως η βαρφαρίνη, η φαινπροκουμόνη ή η ηπαρίνη) για την πρόληψη της πήξης του αίματος,
- εάν παίρνετε πιρφενιδόνη καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας, ναυτίας, εμέτου και ηπατικών προβλημάτων,
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα με την καρδιά σας (για παράδειγμα μια καρδιακή προσβολή),
- εάν έχετε πρόσφατα υποβληθεί σε εγχείρηση. Το nintedanib μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο επουλώνονται τα τραύματά σας. Συνεπώς, η θεραπεία σας με το Ofen συνήθως θα διακόπτεται προσωρινά εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τότε να ξαναρχίσετε τη θεραπεία σας με αυτό το φάρμακο.
- αν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση,
- αν έχετε παθολογικά υψηλή αρτηριακή πίεση στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων (πνευμονική υπέρταση)
- αν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.

Με βάση αυτές τις πληροφορίες, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει κάποιες εξετάσεις αίματος, για παράδειγμα να ελέγξει τη λειτουργία του ήπατός σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων μαζί σας και θα αποφασίσει εάν μπορείτε να λάβετε το Ofen.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο,

- εάν εμφανίσετε διάρροια. Η έγκαιρη θεραπεία της διάρροιας είναι σημαντική (βλέπε παράγραφο 4),
- εάν κάνετε εμετό ή αισθανθείτε αδιαθεσία (ναυτία),
- εάν έχετε ανεξήγητα συμπτώματα όπως κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού μέρους των ματιών σας (ίκτερο), σκουρόχρωμα ή καφέ (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, πόνο στην επάνω δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου (κοιλιακής χώρας) σας, αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα από το φυσιολογικό, ή αίσθημα κόπωσης. Αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα σοβαρών ηπατικών προβλημάτων,
- εάν εμφανίσετε σοβαρό πόνο στο στομάχι σας, πυρετό, ρίγη, αδιαθεσία, εμετό ή σπασμό των κοιλιακών τοιχωμάτων ή τυμπανισμό, διότι αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα διάτρησης στο τοίχωμα του εντέρου σας («διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα»). Επίσης, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε πεπτικά έλκη ή εκκολπωματική νόσο στο παρελθόν, ή λαμβάνετε ταυτόχρονη θεραπεία με αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και του οιδήματος) ή στεροειδή (που χρησιμοποιούνται για φλεγμονή και αλλεργίες), καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον συγκεκριμένο κίνδυνο,
- εάν εμφανίσετε πόνο, διόγκωση, ερυθρότητα, θερμότητα ενός μέλους, διότι αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα ενός θρόμβου αίματος σε μια από τις φλέβες σας (ένα είδος αιμοφόρου αγγείου),
- εάν νιώσετε πίεση ή πόνο στο θώρακα, συνήθως στην αριστερή πλευρά του σώματος, πόνο στον αυχένα, το σαγόι, τον ώμο ή το βραχίονα, ταχύ καρδιακό ρυθμό, λαχάνιασμα, ναυτία, εμετό, διότι αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα καρδιακής προσβολής,
- εάν έχετε οποιαδήποτε μείζονα αιμορραγία.

## Παιδιά και έφηβοι

Το Ofen δε θα πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

## Άλλα φάρμακα και Ofen

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων βοτάνων και φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς συνταγή.



Το Ofen μπορεί να αλληλεπιδράσει με ορισμένα άλλα φάρμακα. Τα ακόλουθα φάρμακα αποτελούν παραδείγματα που ενδέχεται να αυξήσουν τα επίπεδα του nintedanib στο αίμα σας, και επομένως ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4):

- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (κετοконаζόλη)
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (ερυθρομυκίνη)
- ένα φάρμακο που επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα (κυκλοσπορίνη)

Τα ακόλουθα φάρμακα αποτελούν παραδείγματα που ενδέχεται να μειώσουν τα επίπεδα του nintedanib στο αίμα σας, και επομένως ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Ofen:

- ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης (ριφαμπικίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη)
- ένα βότανο για τη θεραπεία της κατάθλιψης (βαλσαμόχορτο)

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

#### Κύηση

Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, διότι μπορεί να προκαλέσει συγγενείς ανωμαλίες στο έμβρυό σας.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Ofen, θα πρέπει να έχετε κάνει τεστ εγκυμοσύνης, ώστε να διασφαλιστεί ότι δεν είστε έγκυος. Παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

#### Αντισύλληψη

- Οι γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν μία υψηλής αποτελεσματικότητας μέθοδο αντισύλληψης για την αποφυγή εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια λήψης του Ofen και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
  - Θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας ποιες είναι οι καταλληλότερες για εσάς μέθοδοι αντισύλληψης.
- Επί του παρόντος, είναι άγνωστο εάν το nintedanib μειώνει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών, όπως των αντισυλληπτικών χαπιών ή συσκευών, και κατά συνέπεια, θα πρέπει επιπλέον να χρησιμοποιείται μία αντισυλληπτική μέθοδος φραγμού (π.χ. προφυλακτικά).
- Ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ofen.

#### Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ofen επειδή ενδέχεται να υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στο παιδί που θηλάζει.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Ofen ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δε θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε αδιαθεσία.

### **Το Ofen περιέχει λεκιθίνη σόγιας**

Σε περίπτωση αλλεργίας στη σόγια ή τα φυστίκια, μην πάρετε αυτό το φάρμακο (βλέπε παράγραφο 2).

## **3. Πώς να πάρετε το Ofen**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο των 100 mg δύο φορές την ημέρα (συνολικά 200 mg την ημέρα). Πάρτε τα καψάκια με μεσοδιάστημα 12 ωρών την ίδια περίπου ώρα της ημέρας, για

παράδειγμα ένα καψάκιο το πρωί και ένα καψάκιο το βράδυ. Αυτό διασφαλίζει ότι διατηρείται μια σταθερή ποσότητα nintedanib στην κυκλοφορία του αίματός σας. Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με νερό και μην τα μασάτε ή τα συνθλίβετε. Συνιστάται να λαμβάνετε τα καψάκια με τροφή, δηλ. κατά τη διάρκεια ή αμέσως πριν ή μετά από ένα γεύμα.

Μην πάρετε μεγαλύτερη δόση από τη συνιστώμενη των δύο καψακίων Ofen 100 mg την ημέρα.

Εάν δεν ανέχεστε τη συνιστώμενη δόση των δύο καψακίων Ofen 100 mg την ημέρα (βλέπε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στην παράγραφο 4), ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλευτεί να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο. Μην μειώσετε τη δόση ή σταματήσετε τη θεραπεία από μόνοι σας χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ofen από την κανονική**

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ofen**

Μην πάρετε δύο καψάκια μαζί εάν ξεχάσετε να πάρετε την προηγούμενη δόση. Θα πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση των 100 mg του Ofen όπως έχει προγραμματιστεί στην επόμενη προγραμματισμένη ώρα που συνιστά ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Ofen**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Ofen χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο καθημερινά, για όσο καιρό σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πρέπει να προσέχετε ιδιαίτερα εάν εμφανίσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ofen:

**Διάρροια** (πολύ συχνή, μπορεί να επηρεάσει πάνω από 1 στα 10 άτομα):

Η διάρροια μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση: απώλεια υγρών και σημαντικών αλάτων (ηλεκτρολυτών, όπως νάτριο ή κάλιο) από τον οργανισμό σας. Στα πρώτα συμπτώματα διάρροιας πιείτε άφθονα υγρά και επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας. Ξεκινήστε κατάλληλη αντιδιαρροϊκή αγωγή, π.χ. με λοπεραμίδη, όσο το δυνατόν πιο γρήγορα.

**Οι παρακάτω άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια.

#### Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF)

*Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)*

- Αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία)
- Πόνος στο κάτω μέρος του σώματος (κοιλιά)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας

*Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)*

- Εμετός
- Απώλεια της όρεξης
- Μείωση του βάρους
- Αιμορραγία
- Εξάνθημα
- Κεφαλαλγία

*Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)*

- Παγκρεατίτιδα
- Φλεγμονή του παχέος εντέρου
- Σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Ίκτερος, δηλ. κίτρινο χρώμα του δέρματος και του λευκού μέρους των ματιών λόγω των υψηλών επιπέδων χολερυθρίνης
- Κνησμός
- Καρδιακή προσβολή
- Απώλεια τριχών (αλωπεκία)

*Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)*

- Νεφρική ανεπάρκεια
- Διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί)

#### Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD)

*Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)*

- Αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία)
- Έμετος
- Πόνος στο κάτω μέρος του σώματος (κοιλιά)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας

*Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)*

- Αιμορραγία
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Απώλεια της όρεξης
- Μείωση του βάρους
- Κεφαλαλγία

*Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)*

- Φλεγμονή του παχέος εντέρου
- Σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοκυτοπενία)
- Εξάνθημα
- Κνησμός

*Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)*

- Έμφραγμα μυοκαρδίου
- Παγκρεατίτιδα
- Ίκτερος, δηλ. κίτρινο χρώμα του δέρματος και του λευκού μέρους των ματιών λόγω των υψηλών επιπέδων χολερυθρίνης
- Διεύρυνση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακός διαχωρισμός)
- Τριχόπτωση (αλωπεκία)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

### **5. Πώς να φυλάσσετε το Ofen**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε το Ofen σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η κυψέλη που περιέχει τα καψάκια έχει ανοιχθεί ή ότι κάποιο καψάκιο έχει σπάσει.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

### **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

#### **Τι περιέχει το Ofen**

- Η δραστική ουσία είναι το nintedanib. Κάθε καψάκιο περιέχει 100 mg nintedanib (ως εσουλκή).
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Περιεχόμενο καψακίου: Τριγλυκερίδια, μέσης αλυσίδας, λίπος στερεό, λεκιθίνη σόγιας (E322) (βλέπε παράγραφο 2)  
Κέλυφος καψακίου: Ζελατίνη, γλυκερόλη (85%), διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Μελάνι εκτύπωσης: Κόμμεα λάκκας, μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη (E1520)

#### **Εμφάνιση του Ofen και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα καψάκια Ofen 100 mg είναι ροδακινί χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης τα οποία φέρουν τυπωμένα στη μία πλευρά με μαύρο μελάνι το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό “100”.

Είναι διαθέσιμα δύο μεγέθη συσκευασιών των καψακίων Ofen 100 mg:

- 30 x 1 μαλακά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης αλουμινίου/αλουμινίου
- 60 x 1 μαλακά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης αλουμινίου/αλουμινίου

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**Παρασκευαστής**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**Malta**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Ofev 150 mg μαλακά καψάκια nintedanib

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### **Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Ofev και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ofev
3. Πώς να πάρετε το Ofev
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Ofev
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Ofev και ποια είναι η χρήση του**

Το Ofev περιέχει τη δραστική ουσία nintedanib, ένα φάρμακο που ανήκει στην ομάδα των αποκαλούμενων αναστολέων των κινασών της τυροσίνης, και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ιδιοπαθούς πνευμονικής ίνωσης (IPF) και της διάμεσης πνευμονοπάθειας σχετιζόμενης με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD) σε ενήλικες.

##### Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF)

Η ΙΠΙ είναι μια νόσος στην οποία ο ιστός στους πνεύμονές σας υφίσταται πάχυνση, σκλήρυνση και ουλοποίηση με τον χρόνο. Σαν αποτέλεσμα, η ουλοποίηση μειώνει την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου από τους πνεύμονες στην κυκλοφορία του αίματος και εμφανίζεται δυσκολία στη βαθιά αναπνοή. Το Ofev βοηθά στη μείωση της δημιουργίας ουλών και της σκλήρυνσης των πνευμόνων.

##### Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD)

Η συστηματική σκλήρυνση (SSc), γνωστή επίσης και ως σκληρόδερμα, είναι μία σπάνια χρόνια αυτοάνοση νόσος, η οποία προσβάλλει τον συνδετικό ιστό σε πολλά μέρη του σώματος. Η SSc προκαλεί ίνωση (ουλοποίηση και σκλήρυνση) του δέρματος και άλλων εσωτερικών οργάνων, όπως οι πνεύμονες. Όταν οι πνεύμονες πάσχουν από ίνωση, αυτό ονομάζεται διάμεση πνευμονοπάθεια (ILD), και έτσι η πάθηση ονομάζεται SSc-ILD. Η ίνωση στους πνεύμονες μειώνει την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου στην κυκλοφορία του αίματος, και η αναπνευστική ικανότητα μειώνεται. Το Ofev βοηθά στη μείωση της περαιτέρω δημιουργίας ουλών και σκλήρυνσης των πνευμόνων.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Ofev**

##### **Μην πάρετε το Ofev**

- εάν είστε έγκυος.
- σε περίπτωση αλλεργίας στο nintedanib, τα φυστίκια ή τη σόγια ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).



## Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Ofen,

- εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα με το ήπαρ,
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα με τους νεφρούς σας,
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα αιμορραγίας,
- εάν λαμβάνετε φάρμακα που αραιώνουν το αίμα (όπως η βαρφαρίνη, η φαινπροκουμόνη ή η ηπαρίνη) για την πρόληψη της πήξης του αίματος,
- εάν παίρνετε πιρφενιδόνη καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης διάρροιας, ναυτίας, εμέτου και ηπατικών προβλημάτων,
- εάν έχετε ή είχατε ποτέ προβλήματα με την καρδιά σας (για παράδειγμα μια καρδιακή προσβολή),
- εάν έχετε πρόσφατα υποβληθεί σε εγχείρηση. Το nintedanib μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο με τον οποίο επουλώνονται τα τραύματά σας. Συνεπώς, η θεραπεία σας με το Ofen συνήθως θα διακόπτεται προσωρινά εάν πρόκειται να υποβληθείτε σε εγχείρηση. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει τότε να ξαναρχίσετε τη θεραπεία σας με αυτό το φάρμακο.
- αν έχετε υψηλή αρτηριακή πίεση,
- αν έχετε παθολογικά υψηλή αρτηριακή πίεση στα αιμοφόρα αγγεία των πνευμόνων (πνευμονική υπέρταση)
- αν έχετε ή είχατε κατά το παρελθόν ανεύρυσμα (διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου) ή διαχωρισμό του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου.

Με βάση αυτές τις πληροφορίες, ο γιατρός σας μπορεί να κάνει κάποιες εξετάσεις αίματος, για παράδειγμα να ελέγξει τη λειτουργία του ήπατός σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει τα αποτελέσματα αυτών των εξετάσεων μαζί σας και θα αποφασίσει εάν μπορείτε να λάβετε το Ofen.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αμέσως ενώ παίρνετε αυτό το φάρμακο,

- εάν εμφανίσετε διάρροια. Η έγκαιρη θεραπεία της διάρροιας είναι σημαντική (βλέπε παράγραφο 4),
- εάν κάνετε εμετό ή αισθανθείτε αδιαθεσία (ναυτία),
- εάν έχετε ανεξήγητα συμπτώματα όπως κιτρίνισμα του δέρματός σας ή του λευκού μέρους των ματιών σας (ίκτερο), σκουρόχρωμα ή καφέ (στο χρώμα του τσαγιού) ούρα, πόνο στην επάνω δεξιά πλευρά της περιοχής του στομάχου (κοιλιακής χώρας) σας, αιμορραγία ή μώλωπες πιο εύκολα από το φυσιολογικό, ή αίσθημα κόπωσης. Αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα σοβαρών ηπατικών προβλημάτων,
- εάν εμφανίσετε σοβαρό πόνο στο στομάχι σας, πυρετό, ρίγη, αδιαθεσία, εμετό ή σπασμό των κοιλιακών τοιχωμάτων ή τυμπανισμό, διότι αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα διάτρησης στο τοίχωμα του εντέρου σας («διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα»). Επίσης, ενημερώστε τον γιατρό σας εάν είχατε πεπτικά έλκη ή εκκολπωματική νόσο στο παρελθόν, ή λαμβάνετε ταυτόχρονη θεραπεία με αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) (που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του πόνου και του οιδήματος) ή στεροειδή (που χρησιμοποιούνται για φλεγμονή και αλλεργίες), καθώς αυτό μπορεί να αυξήσει τον συγκεκριμένο κίνδυνο,
- εάν εμφανίσετε πόνο, διόγκωση, ερυθρότητα, θερμότητα ενός μέλους, διότι αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα ενός θρόμβου αίματος σε μια από τις φλέβες σας (ένα είδος αιμοφόρου αγγείου),
- εάν νιώσετε πίεση ή πόνο στο θώρακα, συνήθως στην αριστερή πλευρά του σώματος, πόνο στον αυχένα, το σαγόι, τον ώμο ή το βραχίονα, ταχύ καρδιακό ρυθμό, λαχάνιασμα, ναυτία, εμετό, διότι αυτά θα μπορούσαν να αποτελούν συμπτώματα καρδιακής προσβολής,
- εάν έχετε οποιαδήποτε μείζονα αιμορραγία.

## Παιδιά και έφηβοι

Το Ofen δε θα πρέπει να λαμβάνεται από παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών.

## Άλλα φάρμακα και Ofen

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων βοτάνων και φαρμάκων που λαμβάνονται χωρίς συνταγή.

Το Ofen μπορεί να αλληλεπιδράσει με ορισμένα άλλα φάρμακα. Τα ακόλουθα φάρμακα αποτελούν παραδείγματα που ενδέχεται να αυξήσουν τα επίπεδα του nintedanib στο αίμα σας, και επομένως ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4):

- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία μυκητιασικών λοιμώξεων (κετοконаζόλη)
- ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία βακτηριακών λοιμώξεων (ερυθρομυκίνη)
- ένα φάρμακο που επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα (κυκλοσπορίνη)

Τα ακόλουθα φάρμακα αποτελούν παραδείγματα που ενδέχεται να μειώσουν τα επίπεδα του nintedanib στο αίμα σας, και επομένως ενδέχεται να μειώσουν την αποτελεσματικότητα του Ofen:

- ένα αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της φυματίωσης (ριφαμπικίνη)
- φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων (καρβαμαζεπίνη, φαινοτοΐνη)
- ένα βότανο για τη θεραπεία της κατάθλιψης (βαλσαμόχορτο)

### **Κύηση και θηλασμός**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

#### Κύηση

Μην παίρνετε αυτό το φάρμακο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, διότι μπορεί να προκαλέσει συγγενείς ανωμαλίες στο έμβρυό σας.

Πριν την έναρξη της θεραπείας με Ofen, θα πρέπει να έχετε κάνει τεστ εγκυμοσύνης, ώστε να διασφαλιστεί ότι δεν είστε έγκυος. Παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

#### Αντισύλληψη

- Οι γυναίκες που μπορεί να μείνουν έγκυες πρέπει να χρησιμοποιούν μία υψηλής αποτελεσματικότητας μέθοδο αντισύλληψης για την αποφυγή εγκυμοσύνης κατά τη διάρκεια λήψης του Ofen και για τουλάχιστον 3 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.
  - Θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας ποιες είναι οι καταλληλότερες για εσάς μέθοδοι αντισύλληψης.
- Επί του παρόντος, είναι άγνωστο εάν το nintedanib μειώνει την αποτελεσματικότητα των ορμονικών αντισυλληπτικών, όπως των αντισυλληπτικών χαπιών ή συσκευών, και κατά συνέπεια, θα πρέπει επιπλέον να χρησιμοποιείται μία αντισυλληπτική μέθοδος φραγμού (π.χ. προφυλακτικά).
- Ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν μείνετε έγκυος ή νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Ofen.

#### Θηλασμός

Μη θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ofen επειδή ενδέχεται να υπάρχει κίνδυνος πρόκλησης βλάβης στο παιδί που θηλάζει.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Ofen ενδέχεται να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Δε θα πρέπει να οδηγείτε ή να χειρίζεστε μηχανήματα εάν αισθάνεστε αδιαθεσία.

### **Το Ofen περιέχει λεκιθίνη σόγιας**

Σε περίπτωση αλλεργίας στη σόγια ή τα φυστίκια, μην πάρετε αυτό το φάρμακο (βλέπε παράγραφο 2).

## **3. Πώς να πάρετε το Ofen**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση είναι ένα καψάκιο των 150 mg δύο φορές την ημέρα (συνολικά 300 mg την ημέρα). Πάρτε τα καψάκια δύο φορές την ημέρα με μεσοδιάστημα περίπου 12 ωρών την ίδια περίπου

ώρα της ημέρας, για παράδειγμα ένα καψάκιο το πρωί και ένα καψάκιο το βράδυ. Αυτό διασφαλίζει ότι διατηρείται μια σταθερή ποσότητα nintedanib στην κυκλοφορία του αίματός σας. Καταπίνετε τα καψάκια ολόκληρα με νερό και μην τα μασάτε ή τα συνθλίβετε. Συνιστάται να λαμβάνετε τα καψάκια με τροφή, δηλ. κατά τη διάρκεια ή αμέσως πριν ή μετά από ένα γεύμα.

Μην πάρετε μεγαλύτερη δόση από τη συνιστώμενη των δύο καψακίων Ofen 150 mg την ημέρα.

Εάν δεν ανέχεστε τη συνιστώμενη δόση των δύο καψακίων Ofen 150 mg την ημέρα (βλέπε πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες στην παράγραφο 4), ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει την ημερήσια δόση του Ofen. Μην μειώσετε τη δόση ή σταματήσετε τη θεραπεία από μόνοι σας χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας.

Ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη συνιστώμενη δόση σας σε 100 mg δύο φορές την ημέρα (συνολικά 200 mg την ημέρα). Σε αυτήν την περίπτωση, ο γιατρός σας θα συνταγογραφήσει Ofen 100 mg καψάκια για τη θεραπεία σας. Μην πάρετε μεγαλύτερη δόση από τη συνιστώμενη των δύο καψακίων Ofen 100 mg την ημέρα εάν η ημερήσια δόση σας μειώθηκε σε 200 mg την ημέρα.

#### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Ofen από την κανονική**

Επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

#### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Ofen**

Μην πάρετε δύο καψάκια μαζί εάν ξεχάσετε να πάρετε την προηγούμενη δόση. Θα πρέπει να πάρετε την επόμενη δόση των 150 mg του Ofen όπως έχει προγραμματιστεί στην επόμενη προγραμματισμένη ώρα που συνιστά ο γιατρός ή ο φαρμακοποιός σας.

#### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Ofen**

Μη σταματήσετε να παίρνετε το Ofen χωρίς να συμβουλευτείτε πρώτα τον γιατρό σας. Είναι σημαντικό να λαμβάνετε αυτό το φάρμακο καθημερινά, για όσο καιρό σας το συνταγογραφεί ο γιατρός σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πρέπει να προσέχετε ιδιαίτερα εάν εμφανίσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Ofen:

**Διάρροια** (πολύ συχνή, μπορεί να επηρεάσει πάνω από 1 στα 10 άτομα):

Η διάρροια μπορεί να οδηγήσει σε αφυδάτωση: απώλεια υγρών και σημαντικών αλάτων (ηλεκτρολυτών, όπως νάτριο ή κάλιο) από τον οργανισμό σας. Στα πρώτα συμπτώματα διάρροιας πιείτε άφθονα υγρά και επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας. Ξεκινήστε κατάλληλη αντιδιαρροϊκή αγωγή, π.χ. με λοπεραμίδη, όσο το δυνατόν πιο γρήγορα.

**Οι παρακάτω άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρήθηκαν κατά τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο.**

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια.

#### **Ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση (IPF)**

*Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)*

- Αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία)
- Πόνος στο κάτω μέρος του σώματος (κοιλιά)

- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας

*Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)*

- Εμετός
- Απώλεια της όρεξης
- Μείωση του βάρους
- Αιμορραγία
- Εξάνθημα
- Κεφαλαλγία

*Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)*

- Παγκρεατίτιδα
- Φλεγμονή του παχέος εντέρου
- Σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοπενία)
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Ίκτερος, δηλ. κίτρινο χρώμα του δέρματος και του λευκού μέρους των ματιών λόγω των υψηλών επιπέδων χολερυθρίνης
- Κνησμός
- Καρδιακή προσβολή
- Τριχόπτωση (αλωπεκία)

*Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)*

- Νεφρική ανεπάρκεια
- Διόγκωση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακοί διαχωρισμοί)

Διάμεση πνευμονοπάθεια σχετιζόμενη με συστηματική σκλήρυνση (SSc-ILD)

*Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν πάνω από 1 στα 10 άτομα)*

- Αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία)
- Έμετος
- Πόνος στο κάτω μέρος του σώματος (κοιλιά)
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας

*Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)*

- Αιμορραγία
- Υψηλή αρτηριακή πίεση (υπέρταση)
- Απώλεια της όρεξης
- Μείωση του βάρους
- Κεφαλαλγία

*Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)*

- Φλεγμονή του παχέος εντέρου
- Σοβαρά ηπατικά προβλήματα
- Νεφρική ανεπάρκεια
- Χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων (θρομβοκυτοπενία)
- Εξάνθημα
- Κνησμός

*Μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)*

- Έμφραγμα του μυοκαρδίου
- Παγκρεατίτιδα
- Ίκτερος, δηλ. κίτρινο χρώμα του δέρματος και του λευκού μέρους των ματιών λόγω των υψηλών επιπέδων χολερυθρίνης
- Διεύρυνση και εξασθένηση του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου ή διαχωρισμός του τοιχώματος αιμοφόρου αγγείου (ανευρύσματα και αρτηριακός διαχωρισμός)

- Τριχόπτωση (αλωπεκία)

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Ofen**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρος που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και την κυψέλη. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη φυλάσσετε το Ofen σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.  
Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε ότι η κυψέλη που περιέχει τα καψάκια έχει ανοιχθεί ή ότι κάποιο καψάκιο έχει σπάσει.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## **6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες**

### **Τι περιέχει το Ofen**

- Η δραστική ουσία είναι το nintedanib. Κάθε καψάκιο περιέχει 150 mg nintedanib (ως εσουλκή).
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
Περιεχόμενο καψακίου: Τριγλυκερίδια, μέσης αλυσίδας, λίπος στερεό, λεκιθίνη σόγιας (E322) (βλέπε παράγραφο 2)  
Κέλυφος καψακίου: Ζελατίνη, γλυκερόλη (85%), διοξείδιο του τιτανίου (E171), ερυθρό οξείδιο του σιδήρου (E172), κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)  
Μελάνι εκτύπωσης: Κόμμεα λάκκας, μαύρο οξείδιο του σιδήρου (E172), προπυλενογλυκόλη (E1520)

### **Εμφάνιση του Ofen και περιεχόμενα της συσκευασίας**

Τα καψάκια Ofen 150 mg είναι καφέ χρώματος, αδιαφανή, επιμήκη καψάκια μαλακής ζελατίνης τα οποία φέρουν τυπωμένα στη μία πλευρά με μαύρο μελάνι το λογότυπο της εταιρείας Boehringer Ingelheim και τον αριθμό “150”.

Είναι διαθέσιμα δύο μεγέθη συσκευασιών των καψακίων Ofen 150 mg:

- 30 x 1 μαλακά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης αλουμινίου/αλουμινίου
- 60 x 1 μαλακά καψάκια σε διάτρητες κυψέλες μίας δόσης αλουμινίου/αλουμινίου

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

**Παρασκευαστής**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Γερμανία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**Malta**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.



#### **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV**

**ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΟ ΑΙΤΗΜΑ ΓΙΑ ΕΝΟΣ ΕΤΟΥΣ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΕΜΠΟΡΙΑΣ  
ΠΟΥ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΤΗΚΑΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

### **Πορίσματα που παρουσιάστηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για:**

- **ενός έτους προστασία εμπορίας**

Η CHMP επανεξέτασε τα δεδομένα που υπέβαλε ο κάτοχος της αδείας κυκλοφορίας, λαμβάνοντας υπόψη τις διατάξεις του άρθρου 14 παράγραφος 11 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και θεωρεί ότι η νέα θεραπευτική ένδειξη επιφέρει σημαντικό κλινικό όφελος συγκριτικά με τις υφιστάμενες θεραπείες, όπως επεξηγείται περαιτέρω στην Ευρωπαϊκή Δημόσια Έκθεση Αξιολόγησης.