

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ofev 100 mg měkké tobolky

Ofev 150 mg měkké tobolky

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Ofev 100 mg měkké tobolky

Jedna měkká tobolka obsahuje nintedanibum 100 mg (ve formě nintedanibi esilas).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna měkká tobolka 100 mg obsahuje 1,2 mg sójového lecithinu.

Ofev 150 mg měkké tobolky

Jedna měkká tobolka obsahuje nintedanibum 150 mg (ve formě nintedanibi esilas).

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna měkká tobolka 150 mg obsahuje 1,8 mg sójového lecithinu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka (tobolka).

Ofev 100 mg měkké tobolky

Ofev 100 mg měkké tobolky jsou neprůhledné, oválné, měkké želatinové tobolky broskvové barvy (přibl. 16 x 6 mm) s označením na jedné straně - symbolem společnosti Boehringer Ingelheim a „100“.

Ofev 150 mg měkké tobolky

Ofev 150 mg měkké tobolky jsou neprůhledné, oválné, měkké želatinové tobolky hnědé barvy (přibl. 18 x 7 mm) s označením na jedné straně - symbolem společnosti Boehringer Ingelheim a „150“.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Ofev je indikován k léčbě dospělých s idiopatickou plicní fibrózou (IPF).

Ofev je také indikován k léčbě dospělých s jinými chronickými fibrotizujícími intersticiálními plicními onemocněními (ILD) s progresivním fenotypem (viz bod 5.1).

Ofev je indikován k léčbě dospělých se systémovou sklerodermií s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (*Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease, SSc-ILD*).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu mohou zahájit pouze lékaři, kteří mají zkušenosti s léčbou onemocnění, k jejichž léčbě je přípravek Ofev schválen.

## Dávkování

### *Dospělí*

Doporučená dávka je 150 mg nintedanibu dvakrát denně podaných s odstupem přibližně 12 hodin. Dávku 100 mg dvakrát denně je doporučeno používat pouze u pacientů, kteří netolerují dávku 150 mg dvakrát denně.

Jestliže dojde k vynechání dávky, je třeba podávání obnovit podáním doporučené dávky v následující plánovaný termín. Jestliže dojde k vynechání dávky, pacient nesmí užít dodatečnou dávku. Doporučená maximální denní dávka 300 mg nesmí být překročena.

### *Úpravy dávky*

Kromě případné symptomatické léčby by zvládnutí nežádoucích účinků přípravku Ofev (viz body 4.4 a 4.8) mohlo zahrnovat snížení dávky a dočasné přerušení do doby, než je příslušný nežádoucí účinek zvládnut do té míry, že lze pokračovat v léčbě. V léčbě přípravkem Ofev lze pokračovat podáváním plné dávky (150 mg dvakrát denně u dospělých pacientů) nebo snížené dávky (100 mg dvakrát denně u dospělých pacientů). Pokud dospělý pacient netoleruje dávku 100 mg dvakrát denně, léčbu přípravkem Ofev je třeba ukončit.

Pokud průjem, nauzea a/nebo zvracení přetrvávají navzdory náležité podpůrné léčbě (včetně antiemetické léčby), může být nezbytné snížení dávky nebo přerušení léčby. Léčbu je možné znovu zahájit sníženou dávkou (100 mg dvakrát denně u dospělých pacientů) nebo plnou dávkou (150 mg dvakrát denně u dospělých pacientů). V případě těžkého průjmu, nauzey a/nebo zvracení přetrvávajícího navzdory symptomatické léčbě má být léčba přípravkem Ofev ukončena (viz bod 4.4).

V případě přerušení z důvodu zvýšených hladin aspartátaminotransferázy (AST) nebo alaninaminotransferázy (ALT)  $> 3 \times$  horní limit normy (upper limit of normal, ULN) lze při návratu hladin transamináz na výchozí hodnotu obnovit léčbu přípravkem Ofev podáním snížené dávky (100 mg dvakrát denně u dospělých pacientů) a dávku následně zvýšit na plnou výši (150 mg dvakrát denně u dospělých pacientů) (viz body 4.4 a 4.8).

### Zvláštní populace

#### *Starší pacienti ( $\geq 65$ let)*

U starších pacientů nebyly zjištěny rozdíly v bezpečnosti a účinnosti. U starších pacientů není třeba dávku *a priori* upravovat. U pacientů ve věku  $\geq 75$  let existuje větší pravděpodobnost, že ke zvládnutí nežádoucích účinků bude třeba dávku snížit (viz bod 5.2).

#### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin není třeba upravovat úvodní dávku. Bezpečnost, účinnost a farmakokinetika nintedanibu nebyla studována u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu  $< 30$  ml/min).

#### *Porucha funkce jater*

U dospělých pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) je doporučená dávka přípravku Ofev 100 mg dvakrát denně v rozmezí přibližně 12 hodin. U pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) je třeba zvážit přerušení nebo ukončení léčby jako nástroj ke zvládnutí nežádoucích účinků. Bezpečnost a účinnost nintedanibu nebyly studovány u pacientů s poruchou funkce jater klasifikovanou jako Child Pugh B a C. Léčba pacientů se středně těžkou (Child Pugh B) nebo těžkou (Child Pugh C) poruchou funkce jater přípravkem Ofev se nedoporučuje (viz bod 5.2).

#### *Pediatrická populace*

Nintedanib se nemá používat u dětí (viz body 4.8 a 5.1).

### Způsob podání

Přípravek Ofev je určen k perorálnímu podání. Tobolky je třeba užívat s jídlem, spolknout celé s vodou a nežvýkat. Tobolka se nemá otevírat ani drtit (viz bod 6.6).

### 4.3 Kontraindikace

- Těhotenství (viz bod 4.6).
- Hypersenzitivita na nintedanib, arašídý nebo sóju nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Gastrointestinální poruchy

##### *Průjem*

Průjem byl v klinických hodnoceních (viz bod 5.1) nejčastějším hlášeným gastrointestinálním nežádoucím účinkem (viz bod 4.8). U většiny pacientů se jednalo o nežádoucí účinek mírné až střední intenzity a objevoval se během prvních 3 měsíců léčby.

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny závažné případy průjmu vedoucí k dehydrataci a poruchám rovnováhy elektrolytů. Pacienty je třeba při prvních příznacích léčit adekvátní hydratací a léčivými přípravky proti průjmu, např. loperamidem, přičemž může být nutné snížit dávku nebo přerušit léčbu. V léčbě přípravkem Ofev lze pokračovat podáváním snížené dávky nebo plné dávky (viz bod 4.2 Úpravy dávky). Pokud těžký průjem přetrvává navzdory symptomatické léčbě, je třeba léčbu přípravkem Ofev ukončit.

##### *Nauzea a zvracení*

Nauzea a zvracení byly často hlášenými gastrointestinálními nežádoucími účinky (viz bod 4.8). U většiny pacientů byly nauzea a zvracení mírné až střední intenzity. V klinických hodnoceních vedla nauzea k ukončení podávání přípravku Ofev až u 2,1 % pacientů, zvracení vedlo k ukončení podávání přípravku Ofev až u 1,4 % pacientů.

Pokud potíže přetrvávají i přes odpovídající podpůrnou péči (včetně antiemetické léčby), může být nutné snížit dávku nebo léčbu přerušit. V léčbě lze pokračovat podáváním snížené dávky nebo plné dávky (viz bod 4.2 Úpravy dávky). Pokud závažné příznaky přetrvávají, je třeba léčbu přípravkem Ofev ukončit.

#### Funkce jater

Bezpečnost a účinnost přípravku Ofev nebyly studovány u pacientů se středně těžkou (Child Pugh B) nebo těžkou (Child Pugh C) poruchou funkce jater. Léčba přípravkem Ofev se proto u těchto pacientů nedoporučuje (viz bod 4.2). Vzhledem ke zvýšené expozici se u pacientů s lehkou poruchou funkce jater může zvýšit riziko nežádoucích účinků (Child Pugh A). U dospělých pacientů s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A) se doporučuje léčba sníženou dávkou přípravku Ofev (viz body 4.2 a 5.2).

Při léčbě nintedanibem byly pozorovány případy lékem indukovaného poškození jater včetně závažného poškození jater s fatálními následky. K většině jaterních příhod došlo během prvních tří měsíců léčby. Hladiny jaterních transamináz a bilirubinu je tedy třeba vyšetřit před zahájením léčby a během prvního měsíce léčby přípravkem Ofev. Pacienti mají pak být monitorováni v pravidelných intervalech během následujících dvou měsíců léčby a pravidelně poté (např. při každé kontrole pacienta) nebo dle klinické indikace.

Zvýšení hladin jaterních enzymů (ALT, AST, alkalická fosfatáza v krvi (ALKP), gamaglutamyltransferáza (GGT), viz bod 4.8) a bilirubinu bylo ve většině případů po snížení dávky nebo přerušení podávání přípravku reverzibilní. Jsou-li zjištěny zvýšené hladiny transamináz (AST nebo ALT) > 3x ULN, doporučuje se snížit dávku nebo přerušit léčbu přípravkem Ofev a pacienta je třeba pečlivě sledovat. Při návratu hladin transamináz na výchozí hodnotu lze v léčbě přípravkem Ofev pokračovat podáváním plné dávky nebo léčbu obnovit podáváním snížené dávky, kterou lze následně zvýšit na plnou výši (viz bod 4.2 Úpravy dávky). Pokud se kterékoli zvýšení hodnot jaterních testů pojí s klinickými příznaky poškození jater, např. žloutenkou, je léčbu přípravkem Ofev třeba trvale ukončit. Je třeba vyšetřit jiné možné příčiny zvýšení hladin jaterních enzymů.

Dospělí pacienti s nízkou tělesnou hmotností (< 65 kg), asijská populace a ženy jsou vystaveni vyššímu riziku zvýšení hladin jaterních enzymů. Expozice nintedanibu se zvyšovala lineárně s věkem pacientů, což může také vést ke zvýšenému riziku rozvoje vyšších hladin jaterních enzymů (viz bod 5.2). Doporučuje se pečlivě sledovat pacienty s těmito rizikovými faktory.

#### Funkce ledvin

Po podání nintedanibu byly hlášeny případy poruchy funkce ledvin/renálního selhání, v některých případech s fatálními následky (viz bod 4.8).

Během léčby nintedanibem je třeba pacienty sledovat a zvláštní pozornost přitom věnovat pacientům vykazujícím rizikové faktory poruchy funkce ledvin/renálního selhání. Pokud dojde k poruše funkce ledvin/renálnímu selhání, je třeba zvážit úpravu léčby (viz bod 4.2, Úprava dávky).

#### Krvácení

Inhibice receptoru pro vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGFR) může být spojena se zvýšeným rizikem krvácení.

Pacienti se známým rizikem krvácení, včetně pacientů s dědičnou predispozicí ke krvácení nebo pacientů, kterým byly podávány plné dávky antikoagulační léčby, nebyli do klinických hodnocení zařazeni. Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny nezávažné a závažné příhody krvácení, z nichž některé byly fatální (bez ohledu na to, zda pacienti užívali nebo neužívali antikoagulační nebo jiné léčivé přípravky, které mohou způsobovat krvácení). Tyto pacienty lze proto přípravkem Ofev léčit pouze tehdy, jestliže předpokládaný přínos převažuje nad možným rizikem.

#### Arteriální tromboembolické příhody

Pacienti s nedávnou anamnézou infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody byli z klinických hodnocení vyřazeni.

V klinických hodnoceních s dospělými pacienty byly arteriální tromboembolické příhody hlášeny s nízkou četností (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 2,5 % u přípravku Ofev versus 0,7 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 0,9 % u přípravku Ofev versus 0,9 % u placeba, v klinickém hodnocení SENCIS o 0,7 % u přípravku Ofev versus 0,7 % u placeba). V klinických hodnoceních INPULSIS došlo ve skupině s přípravkem Ofev k infarktu myokardu u vyššího procenta pacientů (1,6 %) v porovnání se skupinou s placebem (0,5 %), zatímco nežádoucí příhody odrážející ischemickou chorobu srdeční byly mezi skupinami s přípravkem Ofev a placebem vyrovnané.

V klinickém hodnocení INBUILD byl infarkt myokardu pozorován s nízkou frekvencí: 0,9 % u přípravku Ofev versus 0,9 % u placeba. V klinickém hodnocení SENCIS byl infarkt myokardu pozorován s nízkou frekvencí ve skupině s placebem (0,7 %), nebyl ale pozorován ve skupině s přípravkem Ofev.

Opatrnosti je zapotřebí při léčbě pacientů se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, včetně pacientů se známou ischemickou chorobou srdeční. U pacientů, u kterých dojde k rozvoji příznaků akutní ischemie myokardu, je třeba zvážit přerušení léčby.

#### Aneurysmata a arteriální disekce

Používání inhibitorů dráhy VEGF u pacientů s hypertenzí nebo bez hypertenze může přispět k tvorbě aneurysmat a/nebo arteriálních disekcí. U pacientů s rizikovými faktory, jako jsou hypertenze nebo aneurysma v anamnéze, se má před zahájením užívání přípravku Ofev toto riziko pečlivě zvážit.

#### Venózní tromboembolie

V klinických hodnoceních nebylo u pacientů léčených nintedanibem zjištěno žádné zvýšení rizika venózní tromboembolie. Vzhledem k mechanismu účinku nintedanibu se u pacientů může zvýšit riziko tromboembolických příhod.

#### Gastrointestinální perforace a ischemická kolitida

V klinických hodnoceních s dospělými pacienty byla frekvence pacientů s perforací v obou léčebných skupinách až 0,3 %. Vzhledem k mechanismu účinku nintedanibu mohou mít pacienti zvýšené riziko gastrointestinálních perforací. Případy gastrointestinálních perforací a ischemické kolitidy, z nichž některé byly fatální, byly hlášeny po uvedení přípravku na trh. Obzvláštní péče je zapotřebí při léčbě pacientů po předchozí operaci břicha, s předchozí anamnézou peptických vředů, divertikulárního onemocnění nebo souběžného podávání kortikosteroidů či nesteroidních antiflogistik (NSAID). Léčbu

přípravkem Ofev je možné zahájit nejdříve 4 týdny po operaci břicha. U pacientů, u kterých dojde ke gastrointestinální perforaci nebo ischemické kolitidě, je třeba léčbu přípravkem Ofev trvale ukončit. Výjimečně lze přípravek Ofev znovu nasadit po úplném odeznění ischemické kolitidy a pečlivém zhodnocení stavu pacienta a jiných rizikových faktorů.

#### Nefrotická proteinurie a trombotická mikroangiopatie

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velmi málo případů nefrotické proteinurie, a to s poruchou funkce ledvin či bez ní. Histologické nálezy v jednotlivých případech odpovídaly glomerulární mikroangiopatii s renálními tromby nebo bez nich. Po vysazení přípravku Ofev bylo pozorováno vymizení příznaků, v některých případech s reziduální proteinurií.

U pacientů, u kterých se vyvinou známky a příznaky nefrotického syndromu, je třeba zvážit přerušení léčby.

Inhibitory dráhy VEGF jsou spojovány s trombotickou mikroangiopatií (TMA), což se týká i velmi malého počtu případů hlášených u nintedanibu. Pokud by byly u pacienta léčeného nintedanibem zjištěny laboratorní nebo klinické nálezy poukazující na TMA, má být léčba nintedanibem ukončena a provedeno důkladné vyšetření přítomnosti TMA.

#### Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES)

Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno několik případů syndromu reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES).

PRES je neurologické onemocnění (potvrzené zobrazením magnetickou rezonancí), které se může projevovat bolestí hlavy, hypertenzí, poruchami zraku, záchvaty (křečemi), letargií, zmateností a dalšími vizuálními a neurologickými poruchami a může být fatální. PRES byl hlášen u dalších inhibitorů VEGF.

Při podezření na PRES musí být léčba nintedanibem ukončena. Zkušenosti s opětovným zahájením léčby nintedanibem u pacientů s předchozím výskytem PRES nejsou k dispozici, a proto má být znovuzahájení léčby ponecháno na rozhodnutí lékaře.

#### Hypertenze

Podávání přípravku Ofev může zvýšit krevní tlak. Systémový krevní tlak je třeba měřit pravidelně a dle klinické indikace.

#### Plicní hypertenze

Údaje o použití přípravku Ofev u pacientů s plicní hypertenzí jsou omezené.

Pacienti s významnou plicní hypertenzí (srdeční index  $\leq 2$  l/min/m<sup>2</sup> nebo parenterální epoprostenol/treprostinil nebo významné pravostranné srdeční selhání) byli z klinických hodnocení INBUILD a SENSICIS vyřazeni.

Přípravek Ofev nemají užívat pacienti s těžkou plicní hypertenzí. U pacientů s lehkou až středně těžkou plicní hypertenzí se doporučuje pečlivé sledování.

#### Komplikace při hojení ran

V klinických hodnoceních nebyla zjištěna zvýšená frekvence narušeného hojení ran. Na základě mechanismu účinku může nintedanib narušit hojení ran. Nebyly provedeny žádné studie, které by zkoumaly specifický účinek nintedanibu na hojení ran. Léčbu přípravkem Ofev je proto možné zahájit nebo - v případě perioperativního přerušení - obnovit pouze na základě klinického zhodnocení adekvátního hojení ran.

#### Společné podávání s pirfenidonem

Ve studii zaměřené na farmakokinetiku byla zkoumána souběžná léčba nintedanibem a pirfenidonem u pacientů s IPF. Na základě těchto výsledků nebyl při souběžném podávání zjištěn žádný průkaz relevantní farmakokinetické lékové interakce mezi nintedanibem a pirfenidonem (viz bod 5.2). S ohledem na podobnost bezpečnostních profilů obou léčivých přípravků lze očekávat aditivní

nežádoucí účinky včetně gastrointestinálních a jaterních nežádoucích účinků. Poměr přínosu a rizika nebyl u souběžné léčby s pirfenidonem stanoven.

#### Účinek na QT interval

V programu klinického hodnocení nebylo prokázáno prodloužení QT intervalu nintedanibem (bod 5.1). Vzhledem k tomu, že u některých jiných inhibitorů tyrozinkinázy byl prokázán účinek na QT, je třeba opatrnosti, pokud je nintedanib podáván pacientům, u kterých by mohlo dojít k prodloužení QTc.

#### Alergická reakce

Je známo, že potraviny obsahující sóju způsobují u osob s alergií na sóju alergické reakce, včetně závažné anafylaxe. U pacientů se známou alergií na bílkoviny obsažené v arašídech existuje zvýšené riziko závažných reakcí na přípravky obsahující sóju.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

#### Glykoprotein P (P-gp)

Nintedanib je substrát P-gp (viz bod 5.2). Ve specifické lékové interakční studii došlo při společném podávání s potentním inhibitorem P-gp ketokonazolem ke zvýšení expozice nintedanibu 1,61krát vzhledem k AUC a 1,83krát vzhledem k  $C_{max}$ . V lékové interakční studii s potentním induktorem P-gp rifampicinem došlo při společném podávání s rifampicinem v porovnání s podáváním samotného nintedanibu k poklesu expozice nintedanibu na 50,3 % vzhledem k AUC a na 60,3 % vzhledem k  $C_{max}$ . Při společném podávání s přípravkem Ofev mohou silné inhibitory P-gp (např. ketokonazol, erythromycin nebo cyklosporin) zvýšit expozici nintedanibu. V takových případech je třeba pečlivě sledovat, zda pacienti nintedanib snášejí. Léčba nežádoucích účinků může vyžadovat přerušování léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Ofev (viz bod 4.2).

Potentní induktory P-gp (např. rifampicin, karbamazepin, fenytoin a třezalka tečkovaná) mohou snižovat expozici nintedanibu. Je třeba zvážit výběr alternativního souběžně podávaného léčivého přípravku, který nemá žádný nebo má minimální potenciál indukovat P-gp.

#### Enzymy cytochromu (CYP)

CYP dráhy byly součástí biotransformace nintedanibu pouze v malé míře. V předklinických studiích nintedanib a jeho metabolity, volná kyselá frakce BIBF 1202 a její glukuronid BIBF 1202, neinhibovaly ani neindukovaly enzymy CYP (viz bod 5.2). Pravděpodobnost lékových interakcí s nintedanibem na základě CYP metabolismu je proto považována za nízkou.

#### Společné podávání s jinými léčivými přípravky

Společné podávání nintedanibu s perorálně podávanými hormonálními antikoncepčními přípravky nezměnilo ve významné míře farmakokinetiku perorálně podávaných antikoncepčních přípravků (viz bod 5.2).

Společné podávání nintedanibu s bosentanem nijak nezměnilo farmakokinetiku nintedanibu (viz bod 5.2).

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Ženy ve fertilním věku / Antikoncepce

Nintedanib může poškozovat lidský plod (viz bod 5.3). Ženy ve fertilním věku je třeba poučit, aby se v době, kdy jsou léčeny přípravkem Ofev, vyhnuly otěhotnění a aby používaly vysoce účinné metody antikoncepce při zahájení léčby, během léčby a ještě nejméně 3 měsíce po poslední dávce přípravku Ofev. Nintedanib nemá významný vliv na plazmatickou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu (viz bod 5.2). Účinnost perorálně podávaných antikoncepčních přípravků může být snížena zvracením a/nebo průjmem či jinými stavy, které ovlivňují absorpci. Ženy, které užívají perorálně podávané

antikoncepční přípravky a u nichž se zmíněné stavy objevily, je třeba poučit, aby používaly alternativní vysoce účinné antikoncepční prostředky.

#### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Ofev těhotným ženám nejsou k dispozici, ale předklinické studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu této léčivé látky (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že nintedanib může poškozovat také lidský plod, nesmí se během těhotenství použít (viz bod 4.3), a před zahájením léčby přípravkem Ofev a v jejím průběhu je nutné podle potřeby provádět těhotenské testy.

Pacientky je třeba poučit, aby v případě, že během léčby přípravkem Ofev otěhotní, informovaly svého lékaře nebo lékárníka.

Jestliže pacientka v průběhu léčby přípravkem Ofev otěhotní, léčba se musí přerušit a pacientka musí být informována o potenciálním nebezpečí pro plod.

#### Kojení

Informace o vylučování nintedanibu a jeho metabolitů do lidského mateřského mléka nejsou k dispozici.

Předklinické studie prokázaly, že se do mléka kojících samic potkanů vylučují malá množství nintedanibu a jeho metabolitů ( $\leq 0,5$  % podané dávky). Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Ofev přerušeno.

#### Fertilita

Předklinické zkoumání nepotvrdilo negativní vliv na mužskou fertilitu (viz bod 5.3). Subchronické a chronické studie toxicity neposkytly při systémové expozici srovnatelné s maximální doporučenou dávkou pro člověka (maximum recommended human dose, MRHD) 150 mg dvakrát denně žádné důkazy o negativním vlivu na samičí fertilitu potkanů (viz bod 5.3).

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Ofev má mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je třeba poučit, aby byli v průběhu léčby přípravkem Ofev při řízení a obsluze strojů opatrní.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky souvisejícími s použitím nintedanibu byly v klinických hodnoceních a po uvedení přípravku na trh průjem, nauzea a zvracení, bolest břicha, snížená chuť k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti a zvýšení hladin jaterních enzymů.

Informace k léčbě vybraných nežádoucích účinků viz bod 4.4.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Tabulka 1 poskytuje souhrn nežádoucích účinků léčiva (ADR) dle třídy orgánových systémů MedDRA a frekvenční kategorie za použití této konvence:

velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1: Souhrn nežádoucích účinků dle frekvenční kategorie**

| Frekvence                                            |                               |                                                                       |                                                                                      |
|------------------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Třídy orgánových systémů<br>preferovaný termín       | Idiopatická plicní<br>fibróza | Jiné chronické<br>fibrotizující<br>ILD<br>s progresivním<br>fenotypem | Systémová<br>sklerodermie<br>s přidruženým<br>intersticiálním<br>plicním onemocněním |
| <b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>           |                               |                                                                       |                                                                                      |
| Trombocytopenie                                      | Méně časté                    | Méně časté                                                            | Méně časté                                                                           |
| <b>Poruchy metabolismu a výživy</b>                  |                               |                                                                       |                                                                                      |
| Snížená tělesná hmotnost                             | Časté                         | Časté                                                                 | Časté                                                                                |
| Snížená chuť k jídlu                                 | Časté                         | Velmi časté                                                           | Časté                                                                                |
| Dehydratace                                          | Méně časté                    | Méně časté                                                            | Není známo                                                                           |
| <b>Srdeční poruchy</b>                               |                               |                                                                       |                                                                                      |
| Infarkt myokardu                                     | Méně časté                    | Méně časté                                                            | Není známo                                                                           |
| <b>Cévní poruchy</b>                                 |                               |                                                                       |                                                                                      |
| Krvácení (viz bod 4.4)                               | Časté                         | Časté                                                                 | Časté                                                                                |
| Hypertenze                                           | Méně časté                    | Časté                                                                 | Časté                                                                                |
| Aneurysmata a arteriální<br>disekce                  | Není známo                    | Není známo                                                            | Není známo                                                                           |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>                    |                               |                                                                       |                                                                                      |
| Průjem                                               | Velmi časté                   | Velmi časté                                                           | Velmi časté                                                                          |
| Nauzea                                               | Velmi časté                   | Velmi časté                                                           | Velmi časté                                                                          |
| Bolest břicha                                        | Velmi časté                   | Velmi časté                                                           | Velmi časté                                                                          |
| Zvracení                                             | Časté                         | Velmi časté                                                           | Velmi časté                                                                          |
| Pankreatitida                                        | Méně časté                    | Méně časté                                                            | Není známo                                                                           |
| Kolitida                                             | Méně časté                    | Méně časté                                                            | Méně časté                                                                           |
| <b>Poruchy jater a žlučových cest</b>                |                               |                                                                       |                                                                                      |
| Lékem indukované<br>poškození jater                  | Méně časté                    | Časté                                                                 | Méně časté                                                                           |
| Zvýšené hladiny jaterních<br>enzymů                  | Velmi časté                   | Velmi časté                                                           | Velmi časté                                                                          |
| Zvýšené hladiny<br>alaninaminotransferázy<br>(ALT)   | Časté                         | Velmi časté                                                           | Časté                                                                                |
| Zvýšené hladiny<br>aspartátaminotransferázy<br>(AST) | Časté                         | Časté                                                                 | Časté                                                                                |
| Zvýšené hladiny<br>gamaglutamyltransferázy<br>(GGT)  | Časté                         | Časté                                                                 | Časté                                                                                |
| Hyperbilirubinemie                                   | Méně časté                    | Méně časté                                                            | Není známo                                                                           |
| Zvýšené hladiny alkalické<br>fosfatázy (ALKP) v krvi | Méně časté                    | Časté                                                                 | Časté                                                                                |
| <b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>                  |                               |                                                                       |                                                                                      |
| Vyrážka                                              | Časté                         | Časté                                                                 | Méně časté                                                                           |
| Pruritus                                             | Méně časté                    | Méně časté                                                            | Méně časté                                                                           |
| Alopecie                                             | Méně časté                    | Méně časté                                                            | Není známo                                                                           |
| <b>Poruchy ledvin a močových cest</b>                |                               |                                                                       |                                                                                      |
| Renální selhání (viz<br>bod 4.4)                     | Není známo                    | Není známo                                                            | Méně časté                                                                           |
| Proteinurie                                          | Méně časté                    | Méně časté                                                            | Není známo                                                                           |

| <b>Poruchy nervového systému</b>               |            |            |            |
|------------------------------------------------|------------|------------|------------|
| Bolest hlavy                                   | Časté      | Časté      | Časté      |
| Syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie | Není známo | Není známo | Není známo |

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### *Průjem*

V klinických hodnoceních (viz bod 5.1) byl průjem nejčastěji hlášenou gastrointestinální příhodou. U většiny pacientů byla tato příhoda mírné až střední intenzity. Více než dvě třetiny pacientů s průjemem hlásily jeho první nástup již během prvních tří měsíců léčby. U většiny pacientů byly tyto příhody zvládnuty protiprůjmovou léčbou, snížením dávky nebo přerušením léčby (viz bod 4.4). Přehled příhod průjmu hlášených v klinických hodnoceních je uveden v tabulce 2:

**Tabulka 2: Průjem v klinických hodnoceních během 52 týdnů**

|                                                   | INPULSIS |        | INBUILD |        | SENSCIS |        |
|---------------------------------------------------|----------|--------|---------|--------|---------|--------|
|                                                   | Placebo  | Ofev   | Placebo | Ofev   | Placebo | Ofev   |
| Průjem                                            | 18,4 %   | 62,4 % | 23,9 %  | 66,9 % | 31,6 %  | 75,7 % |
| Těžký průjem                                      | 0,5 %    | 3,3 %  | 0,9 %   | 2,4 %  | 1,0 %   | 4,2 %  |
| Průjem vedoucí ke snížení dávky přípravku Ofev    | 0 %      | 10,7 % | 0,9 %   | 16,0 % | 1,0 %   | 22,2 % |
| Průjem vedoucí k ukončení podávání přípravku Ofev | 0,2 %    | 4,4 %  | 0,3 %   | 5,7 %  | 0,3 %   | 6,9 %  |

##### *Zvýšené hladiny jaterních enzymů*

V klinických hodnoceních INPULSIS byly zvýšené hladiny jaterních enzymů (viz bod 4.4) hlášeny u 13,6 % pacientů léčených přípravkem Ofev oproti 2,6 % pacientů užívajících placebo. V klinickém hodnocení INBUILD byly zvýšené hladiny jaterních enzymů hlášeny u 22,6 % pacientů léčených přípravkem Ofev oproti 5,7 % pacientů užívajících placebo. V klinickém hodnocení SENSISCIS byly zvýšené hladiny jaterních enzymů hlášeny u 13,2 % pacientů léčených přípravkem Ofev oproti 3,1 % pacientů užívajících placebo. Zvýšené hladiny jaterních enzymů byly reverzibilní a nesouvisely s klinicky prokázanou chorobou jater.

Další informace ke zvláštním populacím, doporučeným opatřením a úpravám dávek v případě průjmu a zvýšených hladin jaterních enzymů jsou uvedeny také v bodech 4.4, respektive 4.2.

##### *Krvácení*

V klinických hodnoceních byla frekvence pacientů, u kterých se vyskytlo krvácení, o něco vyšší u pacientů léčených přípravkem Ofev, nebo byla v obou léčebných ramenech srovnatelná (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 10,3 % u přípravku Ofev versus 7,8 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 11,1 % u přípravku Ofev versus 12,7 % u placeba, v klinickém hodnocení SENSISCIS o 11,1 % u přípravku Ofev versus 8,3 % u placeba). Nejčastější hlášenou krvácivou příhodou byla nezávažná epistaxe. Závažné krvácivé příhody se vyskytly s nízkou frekvencí ve 2 léčebných skupinách (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 1,3 % u přípravku Ofev versus 1,4 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 0,9 % u přípravku Ofev versus 1,5 % u placeba, v klinickém hodnocení SENSISCIS o 1,4 % u přípravku Ofev versus 0,7 % u placeba).

Krvácivé příhody po uvedení přípravku na trh zahrnují mimo jiné krvácení v gastrointestinálním, respiračním a centrálním nervovém orgánovém systému, přičemž nejvyšší frekvence byla u krvácení v gastrointestinálním systému (viz bod 4.4).

##### *Proteinurie*

V klinických hodnoceních byla frekvence pacientů, u kterých se vyskytla proteinurie, nízká a v obou léčebných ramenech srovnatelná (v klinickém hodnocení INPULSIS šlo o 0,8 % u přípravku Ofev

versus 0,5 % u placeba, v klinickém hodnocení INBUILD o 1,5 % u přípravku Ofev versus 1,8 % u placeba, v klinickém hodnocení SENSICIS o 1,0 % u přípravku Ofev versus 0,0 % u placeba). Nefrotický syndrom nebyl v klinických hodnoceních hlášen. Po uvedení přípravku na trh bylo hlášeno velmi málo případů nefrotické proteinurie, a to s poruchou funkce ledvin či bez ní. Histologické nálezy v jednotlivých případech odpovídaly glomerulární mikroangiopatii s renálními tromby nebo bez nich. Po vysazení přípravku Ofev bylo pozorováno vymizení příznaků, v některých případech s reziduální proteinurií. U pacientů, u kterých se vyvinou známky a příznaky nefrotického syndromu, je třeba zvážit přerušení léčby (viz bod 4.4).

#### Pediatrická populace

O bezpečnosti nintedanibu u pediatrických pacientů jsou k dispozici pouze omezené údaje. Celkem 39 pacientů ve věku od 6 do 17 let bylo léčeno v randomizovaném, dvojité zaslepeném a placebem kontrolovaném klinickém hodnocení trvajícím 24 týdnů; poté následovala nezaslepená léčba nintedanibem s různým trváním (viz bod 5.1). V souladu s bezpečnostním profilem zjištěným u dospělých pacientů s IPF, jinými chronickými fibrotizujícímiILD s progresivním fenotypem a SSc-ILD byly nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u nintedanibu během placebem kontrolované fáze průjem (38,5 %), zvracení (26,9 %), nauzea (19,2 %), bolest břicha (19,2 %) a bolest hlavy (11,5 %).

Hepatobiliární poruchy hlášené u nintedanibu během placebem kontrolované fáze byly poškození jater (3,8 %) a zvýšené jaterní testy (3,8 %). Vzhledem k omezeným údajům není jisté, zda je riziko lékově navozeného poškození jater podobné u dětí jako u dospělých (viz bod 4.4).

Na základě předklinických nálezů byly v pediatrickém klinickém hodnocení jako potenciální rizika monitorovány kosti, růst a vývoj zubů (viz bod 5.3). Potenciální vliv na růst a vývoj zubů není známý (viz bod 5.1).

Dlouhodobé bezpečnostní údaje u pediatrických pacientů nejsou k dispozici. Existují nejistoty týkající se potenciálního vlivu na růst, vývoj zubů, pubertu a riziko poškození jater.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

### **4.9 Předávkování**

Pro předávkování přípravkem Ofev neexistuje specifické antidotum ani léčba. U dvou pacientů v onkologickém programu došlo k předávkování maximální dávkou 600 mg dvakrát denně po dobu až osmi dnů. Zjištěné nežádoucí účinky byly v souladu se známým bezpečnostním profilem nintedanibu, tedy zvýšené hladiny jaterních enzymů a gastrointestinální příznaky. U obou pacientů tyto nežádoucí účinky odezněly. Ve studiích INPULSIS byl jeden pacient neúmyslně vystaven dávce 600 mg denně po celkovou dobu 21 dní. V době nesprávného dávkování se vyskytla a odezněla nezávažná nežádoucí příhoda (nazofaryngitida); žádné další příhody hlášeny nebyly. V případě předávkování je třeba přerušit léčbu a zahájit odpovídající obecná podpurná opatření.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, inhibitory proteinkináz, ATC kód: L01EX09

### Mechanismus účinku

Nintedanib je malomolekulární inhibitor tyrozinkináz včetně receptorů destičkového růstového faktoru (PDGFR)  $\alpha$  a  $\beta$ , receptoru fibroblastového růstového faktoru (FGFR) 1-3 a VEGFR 1-3. Kromě toho nintedanib inhibuje Lck (tyrozinkinázu specifickou pro lymfocyty), Lyn (tyrozinkinázu lyn), Src (protoonkogen tyrozinkinázu src) a CSF1R (receptor kolonie stimulujícího faktoru 1) kinázy. Nintedanib se kompetitivně váže na adenosintrifosfátovou (ATP) vazebnou kapsu těchto kináz a blokuje intracelulární signální kaskády, u nichž se prokázalo, že se podílejí na patogenezi remodelace fibrotické tkáně u intersticiálních plicních onemocnění.

### Farmakodynamické účinky

Ve studiích *in vitro* s humánními buňkami bylo prokázáno, že nintedanib inhibuje procesy, u nichž se předpokládá, že se podílejí na iniciaci patogeneze fibrózy, uvolňování profibrotických mediátorů z monocytoidních buněk periferní krve a polarizaci makrofágů na alternativně aktivované makrofágy. Bylo rovněž prokázáno, že nintedanib inhibuje základní procesy orgánové fibrózy, proliferaci a migraci fibroblastů a jejich transformaci na aktivní fenotyp myofibroblastů a sekreci extracelulární matrix. Ve studiích se zvířaty vycházejících z řady různých modelů IPF, SSc/SSc-ILD, revmatoidní artritidy s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (rheumatoid arthritis-associated-(RA)-ILD) a dalších orgánových fibróz bylo prokázáno, že nintedanib má protizánětlivé a antifibrotické účinky na plíce, kůži, srdce, ledviny a játra. Kromě toho vykazoval nintedanib vaskulární aktivitu. Redukoval apoptózu buněk endotelu z kožních kapilár a zmírňoval remodelaci plicních cév snížením proliferace buněk hladkého svalstva cév, tloušťky stěny plicních cév a procentuálního podílu okludovaných plicních cév.

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### *Idiopatická plicní fibróza (IPF)*

Klinická účinnost nintedanibu byla hodnocena u pacientů s IPF ve dvou randomizovaných, dvojité zaslepených, placebem kontrolovaných studiích fáze III se stejným uspořádáním (INPULSIS-1 (1199.32) a INPULSIS-2 (1199.34)). Pacienti s výchozí hodnotou FVC < 50 % náležité hodnoty (n.h.) nebo s výchozí difúzní kapacitou pro oxid uhelnatý (DLCO, korigovanou na koncentraci hemoglobinu) < 30 % n.h. byly ze studií vyřazeny. Pacienti byli randomizováni v poměru 3:2 na léčbu přípravkem Ofev 150 mg nebo placebem dvakrát denně po dobu 52 týdnů.

Primárním cílovým parametrem byla roční míra poklesu usilovné vitální kapacity (forced vital capacity, FVC). Klíčovými sekundárními cílovými parametry byla změna kvality života oproti výchozímu celkovému skóre hodnocená v 52. týdnu pomocí dotazníku Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) a doba do první akutní exacerbace IPF.

#### Roční míra poklesu FVC

Roční míra poklesu FVC (v ml) byla významně snížena u pacientů, kteří byli léčeni nintedanibem, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo. Výsledný léčebný účinek byl v obou studiích konzistentní. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 3.

**Tabulka 3: Roční míra poklesu FVC (ml) ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčená skupina**

|                                                              | INPULSIS-1        |                                    | INPULSIS-2        |                                    | INPULSIS-1<br>a INPULSIS-2<br>souhrnné výsledky |                                    |
|--------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------|------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------|
|                                                              | Placebo           | Ofev<br>150 mg<br>dvakrát<br>denně | Placebo           | Ofev<br>150 mg<br>dvakrát<br>denně | Placebo                                         | Ofev<br>150 mg<br>dvakrát<br>denně |
| Počet pacientů,<br>jejichž data<br>byla použita<br>k analýze | 204               | 309                                | 219               | 329                                | 423                                             | 638                                |
| Míra <sup>1</sup> (SE)<br>poklesu FVC<br>během<br>52 týdnů   | -239,9<br>(18,71) | -114,7<br>(15,33)                  | -207,3<br>(19,31) | -113,6<br>(15,73)                  | -223,5<br>(13,45)                               | -113,6<br>(10,98)                  |
| Porovnání s placebem                                         |                   |                                    |                   |                                    |                                                 |                                    |
| Rozdíl <sup>1</sup>                                          |                   | 125,3                              |                   | 93,7                               |                                                 | 109,9                              |
| 95% CI                                                       |                   | (77,7;<br>172,8)                   |                   | (44,8;<br>142,7)                   |                                                 | (75,9;<br>144,0)                   |
| Hodnota p                                                    |                   | < 0,0001                           |                   | 0,0002                             |                                                 | < 0,0001                           |

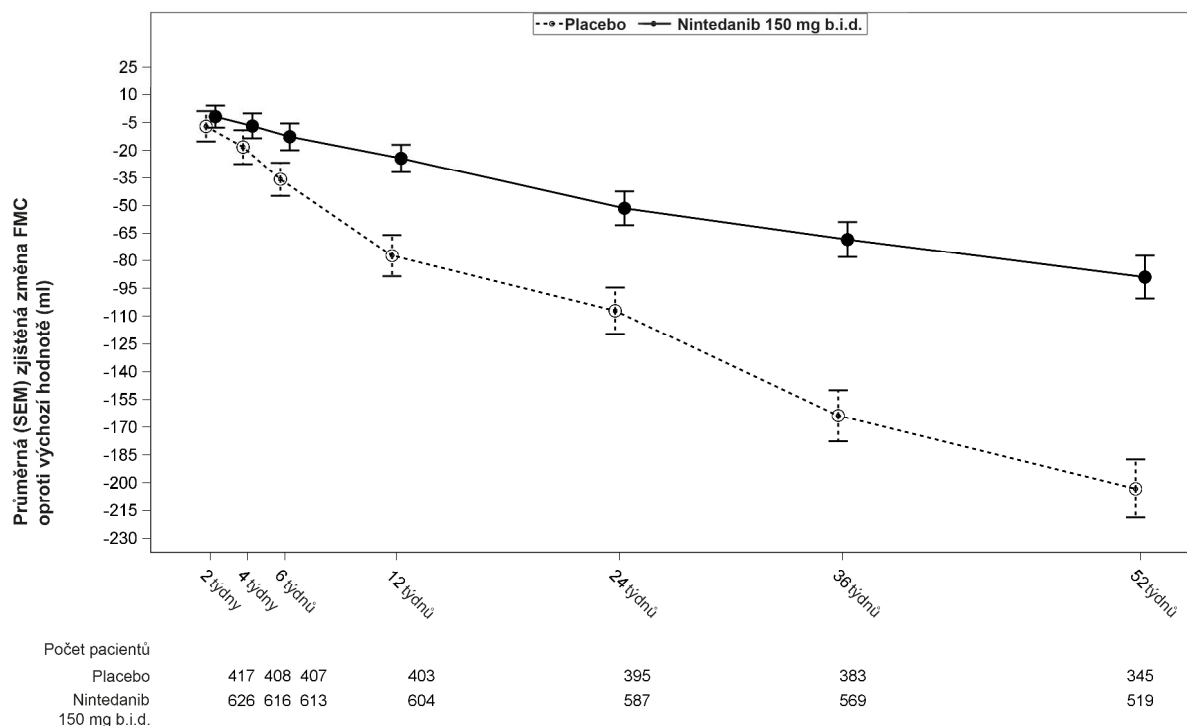
<sup>1</sup>Odhad na základě modelu regrese náhodných koeficientů.

CI: interval spolehlivosti

V analýze citlivosti, která předpokládá, že u pacientů s chybějícími údaji v 52. týdnu je pokles FVC po posledním měření, jehož výsledek je znám, stejný jako u všech pacientů na placebo, byl upravený rozdíl v roční míře poklesu FVC mezi nintedanibem a placebem 113,9 ml/rok (95% CI 69,2; 158,5) ve studii INPULSIS-1 a 83,3 ml/rok (95% CI 37,6; 129,0) ve studii INPULSIS-2.

Vývoj změny oproti výchozí hodnotě v čase u obou léčebných skupin ve studii INPULSIS-1 a INPULSIS-2 (souhrnná analýza dat) je znázorněn na obr. 1.

**Obrázek 1: Průměr (SEM) pozorované změny FVC oproti výchozí hodnotě (ml) v čase, studie INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnně**



b.i.d. = dvakrát denně

#### Analýza dat pacientů reagujících na léčbu (hodnoceno pomocí parametru FVC)

V obou studiích INPULSIS byl podíl pacientů reagujících na léčbu z pohledu FVC, kteří jsou definováni jako pacienti s maximálním absolutním poklesem FVC do výše 5 % n.h. (prahová hodnota signalizující zvýšené riziko mortality u IPF), významně vyšší ve skupině s nintedanibem než s placebem. Podobné výsledky byly zjištěny v analýzách s využitím konzervativní prahové hodnoty 10 %. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 4.

**Tabulka 4: Podíl pacientů reagujících na léčbu (hodnoceno pomocí parametru FVC) v 52. týdnu léčby ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje - léčená skupina**

|                                                                             | INPULSIS-1 |                           | INPULSIS-2 |                           | INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky |                           |
|-----------------------------------------------------------------------------|------------|---------------------------|------------|---------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|
|                                                                             | Placebo    | Ofev 150 mg dvakrát denně | Placebo    | Ofev 150 mg dvakrát denně | Placebo                                   | Ofev 150 mg dvakrát denně |
| Počet pacientů, jejichž data byla použita k analýze                         | 204        | 309                       | 219        | 329                       | 423                                       | 638                       |
| <b>5% práh</b>                                                              |            |                           |            |                           |                                           |                           |
| Počet (%) pacientů s odpovědí na léčbu (hodnoceno pomocí FVC <sup>1</sup> ) | 78 (38,2)  | 163 (52,8)                | 86 (39,3)  | 175 (53,2)                | 164 (38,8)                                | 338 (53,0)                |
| Porovnání s placebem                                                        |            |                           |            |                           |                                           |                           |
| Poměr šancí                                                                 |            | 1,85                      |            | 1,79                      |                                           | 1,84                      |
| 95% CI                                                                      |            | (1,28; 2,66)              |            | (1,26; 2,55)              |                                           | (1,43; 2,36)              |
| Hodnota p <sup>2</sup>                                                      |            | 0,0010                    |            | 0,0011                    |                                           | < 0,0001                  |
| <b>10% práh</b>                                                             |            |                           |            |                           |                                           |                           |
| Počet (%) pacientů s odpovědí na léčbu (hodnoceno pomocí FVC <sup>1</sup> ) | 116 (56,9) | 218 (70,6)                | 140 (63,9) | 229 (69,6)                | 256 (60,5)                                | 447 (70,1)                |
| Porovnání s placebem                                                        |            |                           |            |                           |                                           |                           |
| Poměr šancí                                                                 |            | 1,91                      |            | 1,29                      |                                           | 1,58                      |
| 95% CI                                                                      |            | (1,32; 2,79)              |            | (0,89; 1,86)              |                                           | (1,21; 2,05)              |
| Hodnota p <sup>2</sup>                                                      |            | 0,0007                    |            | 0,1833                    |                                           | 0,0007                    |

<sup>1</sup> Pacienti reagující na léčbu jsou pacienti, u nichž nedošlo k absolutnímu poklesu FVC v % n.h. většímu než 5 % nebo 10 %, v závislosti na prahu a s hodnocením FVC v 52 týdnech.

<sup>2</sup> Na základě logistické regrese.

**Doba do progresu (absolutní pokles FVC v % n.h.  $\geq$  10 % nebo úmrtí)**

V obou studiích INPULSIS bylo riziko progresu statisticky významně nižší u pacientů léčených nintedanibem než u pacientů na placebo. V souhrnné analýze bylo HR 0,60, což představuje 40% snížení rizika progresu u pacientů léčených nintedanibem v porovnání s pacienty na placebo.

**Tabulka 5: Počet pacientů, u nichž během 52 týdnů došlo k absolutnímu poklesu FVC v % n.h. o  $\geq 10$  % nebo úmrtí a doba do progresu ve studii INPULSIS-1, INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčená skupina**

|                                   | INPULSIS-1 |                           | INPULSIS-2 |                           | INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky |                           |
|-----------------------------------|------------|---------------------------|------------|---------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|
|                                   | Placebo    | Ofev 150 mg dvakrát denně | Placebo    | Ofev 150 mg dvakrát denně | Placebo                                   | Ofev 150 mg dvakrát denně |
| Počet osob v riziku               | 204        | 309                       | 219        | 329                       | 423                                       | 638                       |
| Pacienti s příhodami, n (%)       | 83 (40,7)  | 75 (24,3)                 | 92 (42,0)  | 98 (29,8)                 | 175 (41,4)                                | 173 (27,1)                |
| Porovnání s placebem <sup>1</sup> |            |                           |            |                           |                                           |                           |
| Hodnota p <sup>2</sup>            |            | 0,0001                    |            | 0,0054                    |                                           | < 0,0001                  |
| Poměr rizik <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>Na základě údajů shromažďovaných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah).

<sup>2</sup>Na základě log-rank testu.

<sup>3</sup>Na základě Coxova regresního modelu.

#### Změna celkového skóre SGRQ oproti výchozímu v 52. týdnu

V souhrnné analýze studií INPULSIS byla výchozí skóre SGRQ v hodnotě 39,51 ve skupině s nintedanibem a 39,58 ve skupině s placebem. Odhadovaná průměrná změna celkového skóre SGRQ mezi výchozím stavem a 52. týdnem menší u skupiny s nintedanibem (3,53) než u skupiny s placebem (4,96) a rozdíl mezi léčebnými skupinami byl -1,43 (95% CI: -3,09, 0,23; p = 0,0923). Celkově je účinek nintedanibu na kvalitu života související se zdravím měřenou celkovým skóre SGRQ mírný a naznačuje, že se kvalita života zhoršuje méně než u placeba.

#### Doba do první akutní exacerbace IPF

V souhrnné analýze studií INPULSIS bylo u pacientů, kteří dostávali nintedanib, zjištěno číselně nižší riziko první akutní exacerbace než u pacientů, kteří dostávali placebo. Výsledky jednotlivých studií a souhrnné výsledky viz tabulka 6.

**Tabulka 6: Počet pacientů s akutními exacerbacemi IPF během 52 týdnů a analýza doby do první exacerbace na základě příhod hlášených zkoušejícími ve studii INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčená skupina**

|                                   | INPULSIS-1 |                           | INPULSIS-2 |                           | INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky |                           |
|-----------------------------------|------------|---------------------------|------------|---------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|
|                                   | Placebo    | Ofev 150 mg dvakrát denně | Placebo    | Ofev 150 mg dvakrát denně | Placebo                                   | Ofev 150 mg dvakrát denně |
| Počet osob v riziku               | 204        | 309                       | 219        | 329                       | 423                                       | 638                       |
| Pacienti s příhodami, n (%)       | 11 (5,4)   | 19 (6,1)                  | 21 (9,6)   | 12 (3,6)                  | 32 (7,6)                                  | 31 (4,9)                  |
| Porovnání s placebem <sup>1</sup> |            |                           |            |                           |                                           |                           |
| Hodnota p <sup>2</sup>            |            | 0,6728                    |            | 0,0050                    |                                           | 0,0823                    |
| Poměr rizik <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>Na základě údajů shromažďovaných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah).

<sup>2</sup>Na základě log-rank testu.

<sup>3</sup>Na základě Coxova regresního modelu.

V předem specifikované analýze citlivosti byl počet pacientů, u nichž v průběhu 52 týdnů došlo minimálně k 1 potvrzené exacerbaci, nižší u skupiny s nintedanibem (1,9 % pacientů) než u skupiny

s placebem (5,7 % pacientů). Analýzou doby do výskytu sledované příhody s využitím souhrnných dat pro příhody potvrzené exacerbace byl zjištěn poměr rizik (hazard ratio, HR) ve výši 0,32 (95% CI 0,16, 0,65; p = 0,0010).

#### Analýza přežívání

Předem specifikovanou souhrnnou analýzou údajů o přežívání ve studiích INPULSIS se zjistilo, že celková mortalita v průběhu 52 týdnů byla nižší u skupiny s nintedanibem (5,5 % pacientů) než u skupiny s placebem (7,8 % pacientů). Analýzou doby do úmrtí byl zjištěn HR ve výši 0,70 (95% CI 0,43, 1,12; p = 0,1399). Výsledky všech cílových bodů přežití (např. mortalita v průběhu léčby a úmrtí v souvislosti s respiračním selháním) vykazovaly soustavné numerické rozdíly ve prospěch nintedanibu.

**Tabulka 7: Mortalita ze všech příčin během 52 týdnů ve studiích INPULSIS-1 a INPULSIS-2 a souhrnné údaje – léčenná skupina**

|                                   | INPULSIS-1 |                           | INPULSIS-2 |                           | INPULSIS-1 a INPULSIS-2 souhrnné výsledky |                           |
|-----------------------------------|------------|---------------------------|------------|---------------------------|-------------------------------------------|---------------------------|
|                                   | Placebo    | Ofev 150 mg dvakrát denně | Placebo    | Ofev 150 mg dvakrát denně | Placebo                                   | Ofev 150 mg dvakrát denně |
| Počet osob v riziku               | 204        | 309                       | 219        | 329                       | 423                                       | 638                       |
| Pacienti s příhodami, n (%)       | 13 (6,4)   | 13 (4,2)                  | 20 (9,1)   | 22 (6,7)                  | 33 (7,8)                                  | 35 (5,5)                  |
| Porovnání s placebem <sup>1</sup> |            |                           |            |                           |                                           |                           |
| Hodnota p <sup>2</sup>            |            | 0,2880                    |            | 0,2995                    |                                           | 0,1399                    |
| Poměr rizik <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>Na základě údajů shromážděných po dobu až 372 dnů (52 týdnů + 7denní možný přesah).

<sup>2</sup>Na základě log-rank testu.

<sup>3</sup>Na základě Coxova regresního modelu.

#### Dlouhodobá léčba přípravkem Ofev u pacientů s IPF (INPULSIS-ON)

Do otevřeného pokračování klinického hodnocení přípravku Ofev bylo zařazeno 734 pacientů s IPF. Pacienti, kteří dokončili 52týdenní léčebné období v klinickém hodnocení INPULSIS, absolvovali léčbu přípravkem Ofev v otevřeném pokračovacím klinickém hodnocení INPULSIS-ON. Medián doby expozice u pacientů léčených přípravkem Ofev byl v obou klinických hodnoceních, INPULSIS a INPULSIS-ON, 44,7 měsíce (rozsah 11,9 - 68,3). Explorativní cílové parametry účinnosti zahrnovaly roční míru poklesu FVC po dobu 192 týdnů, která byla u všech léčených pacientů -135,1 (5,8) ml/rok a odpovídala roční míře poklesu FVC u pacientů léčených přípravkem v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS (-113,6 ml za rok). Profil nežádoucích účinků u přípravku Ofev v klinickém hodnocení INPULSIS-ON odpovídal profilu nežádoucích účinků v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS.

#### Pacienti s IPF se závažnou poruchou plicních funkcí (INSTAGE)

INSTAGE bylo multicentrické multinárodní prospektivní randomizované a dvojité zaslepené klinické hodnocení s paralelními skupinami u pacientů s IPF se závažnou poruchou plicních funkcí (DLCO ≤ 35 % n.h.) prováděné po dobu 24 týdnů. 136 pacientů bylo léčeno přípravkem Ofev v monoterapii. Výsledek primárního cílového parametru ukázal ve 12. týdnu na základě upravené průměrné změny oproti výchozímu stavu snížení celkového skóre St Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) o -0,77 jednotek. Post hoc porovnáním bylo prokázáno, že pokles FVC u těchto pacientů byl shodný s poklesem FVC u pacientů s méně závažným onemocněním léčených přípravkem Ofev v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS.

Profil bezpečnosti a snášenlivosti přípravku Ofev u pacientů s IPF se závažnou poruchou plicních funkcí byl shodný s profilem zjištěným v klinických hodnoceních fáze III INPULSIS.

*Další data z klinického hodnocení fáze IV INJOURNEY s přípravkem Ofev podávaným v dávce 150 mg dvakrát denně a s přidáním pirfenidonu*

Souběžná léčba nintedanibem a pirfenidonem byla zkoumána v explorativním, otevřeném, randomizovaném klinickém hodnocení nintedanibu podávaného v dávce 150 mg dvakrát denně s přidáním pirfenidonu (v dávce titrované na 801 mg třikrát denně) v porovnání s nintedanibem podávaným v dávce 150 mg dvakrát denně v monoterapii u 105 randomizovaných pacientů po dobu 12 týdnů. Primárním cílovým parametrem byl procentuální podíl pacientů s gastrointestinálními nežádoucími účinky od výchozího stavu do týdne 12. Gastrointestinální nežádoucí účinky byly časté a odpovídaly stanovenému bezpečnostnímu profilu obou přípravků. Nejčastějšími nežádoucími účinky hlášenými u pacientů léčených pirfenidonem přidáním k nintedanibu oproti nintedanibu v monoterapii byl průjem, nauzea a zvracení.

Průměrné (SE) absolutní změny FVC od výchozího stavu do týdne 12 byly -13,3 (17,4) ml u pacientů léčených nintedanibem s přidáním pirfenidonu (n = 48) v porovnání s -40,9 (31,4) ml u pacientů léčených nintedanibem v monoterapii (n = 44).

*Jiná chronická fibrotizující intersticiální plicní onemocnění (ILD)s progresivním fenotypem*

Klinická účinnost přípravku Ofev byla zkoumána u pacientů s jinými chronickými fibrotizujícímiILD s progresivním fenotypem ve dvojité zaslepeném, randomizovaném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (INBUILD). Pacienti s IPF byli vyloučeni. Pacienti s klinickou diagnózou chronického fibrotizujícíhoILD byli zařazeni, pokud vyšetření HRCT prokázalo relevantní rozsah fibrózy (více než 10 % fibrotického postižení) a vykazovali klinické známky progresu (definované jako  $\geq 10\%$  pokles FVC,  $\geq 5\%$  pokles FVC a  $<10\%$  se zhoršením příznaků nebo výsledků na HRCT, či zhoršením příznaků a zhoršením výsledků na HRCT, vše během 24 měsíců před screeningem). Pacienti museli mít hodnotu FVC větší nebo rovnou 45 % n.h. a hodnotu DLCO o 30 % až méně než 80 % n.h. Pacienti museli mít progresi onemocnění navzdory léčbě považované v rámci klinické praxe za přiměřenou relevantnímuILD pacienta.

K podávání buď přípravku Ofev 150 mg dvakrát denně nebo odpovídajícího placeba po dobu alespoň 52 týdnů bylo randomizováno celkem 663 pacientů, a to v poměru 1:1. Medián expozice přípravku Ofev po celou dobu trvání klinického hodnocení byl 17,4 měsíce a průměrná expozice přípravku Ofev po celou dobu trvání klinického hodnocení byla 15,6 měsíce. Randomizace byla stratifikována na základě fibrotického nálezu z vyšetření HRCT hodnoceného centrálními hodnotiteli. Randomizováno bylo 412 pacientů s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie na HRCT (UIP) a 251 pacientů s jinými fibrotickými změnami na HRCT. V tomto klinickém hodnocení byly k analýze definovány 2 koprimary populace: všichni pacienti (celková populace) a pacienti s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie na HRCT (UIP). Pacienti s jinými fibrotickými změnami na HRCT představovali „doplňkovou“ populaci.

Primárním cílovým parametrem byla roční míra poklesu usilovné vitální kapacity (FVC) (v ml) během 52 týdnů. Hlavními sekundárními cílovými parametry byly absolutní změna celkového skóre dotazníku King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire (K-BILD) od výchozího stavu do 52. týdne, doba do první akutní exacerbaceILD nebo do úmrtí během 52 týdnů a doba do úmrtí během 52 týdnů.

Pacienti měli průměrný (standardní odchylka [SD, min-max]) věk 65,8 (9,8; 27–87) let a průměrnou hodnotu FVC 69,0 % n.h. (15,6; 42–137). Základní klinické diagnózyILD ve skupinách zastoupených v klinickém hodnocení byly hypersenzitivní pneumonitida (26,1 %), autoimunitníILD (25,6 %), idiopatická nespecifická intersticiální pneumonie (18,9 %), neklasifikovatelná idiopatická intersticiální pneumonie (17,2 %) a jináILD (12,2 %).

Klinické hodnocení INBUILD nebylo navrženo ani síla testu v něm použitého nebyla nastavena k tomu, aby se prokázal přínos nintedanibu v podskupinách se specifickými diagnózami. Konzistentní účinky byly prokázány v podskupinách s diagnózouILD. Zkušenosti s nintedanibem u velmi vzácných progresivních fibrotizujícíchILD jsou omezené.

### Roční míra poklesu FVC

Roční míra poklesu FVC (v ml) během 52 týdnů se u pacientů léčených přípravkem Ofev v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, významně snížila, a to o 107,0 ml (tabulka 8), což odpovídá relativní účinnosti léčby 57,0 %.

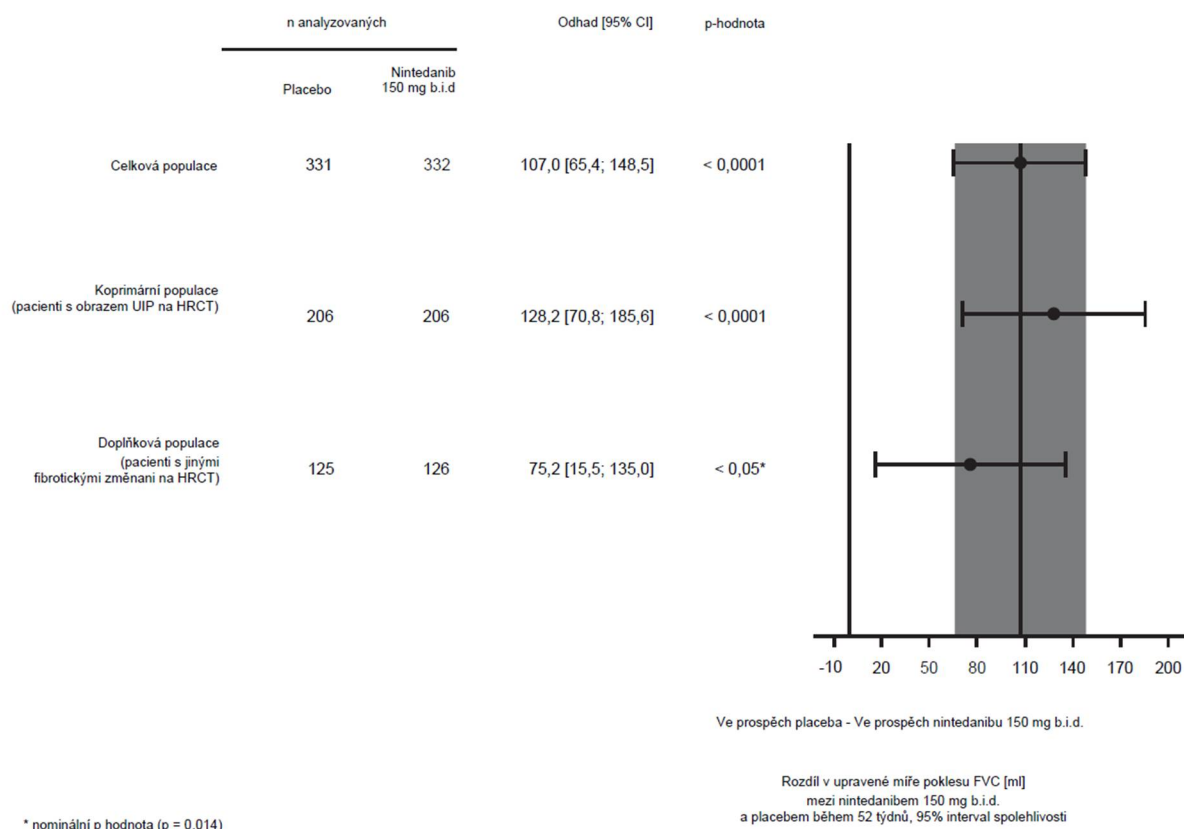
**Tabulka 8: Roční míra poklesu FVC (ml) během 52 týdnů**

|                                                  | Placebo       | Ofev<br>150 mg dvakrát denně |
|--------------------------------------------------|---------------|------------------------------|
| Počet analyzovaných pacientů                     | 331           | 332                          |
| Míra <sup>1</sup> (SE) poklesu během<br>52 týdnů | -187,8 (14,8) | -80,8 (15,1)                 |
| Porovnání s placebem                             |               |                              |
| Rozdíl <sup>1</sup>                              |               | 107,0                        |
| 95% CI                                           |               | (65,4; 148,5)                |
| p-hodnota                                        |               | < 0,0001                     |

<sup>1</sup> Vychází z regresního modelu náhodných koeficientů s fixními kategorickými účinky léčby, nálezu z vyšetření HRCT, fixního spojitého účinku času a výchozí hodnoty FVC [ml] a zahrnuje interakce léčba-čas a výchozí stav--čas.

Podobné výsledky byly pozorovány u koprímární populace pacientů s obrazem obvyklé intersticiální pneumonie na HRCT (UIP). Léčebný efekt byl konzistentní v doplňkové populaci pacientů s jinými fibrotickými změnami na HRCT (p-hodnota interakcí 0,2268) (obrázek 2).

**Obrázek 2: Roční míra poklesu FVC (ml) v populacích pacientů během 52 týdnů (forest plot graf)**

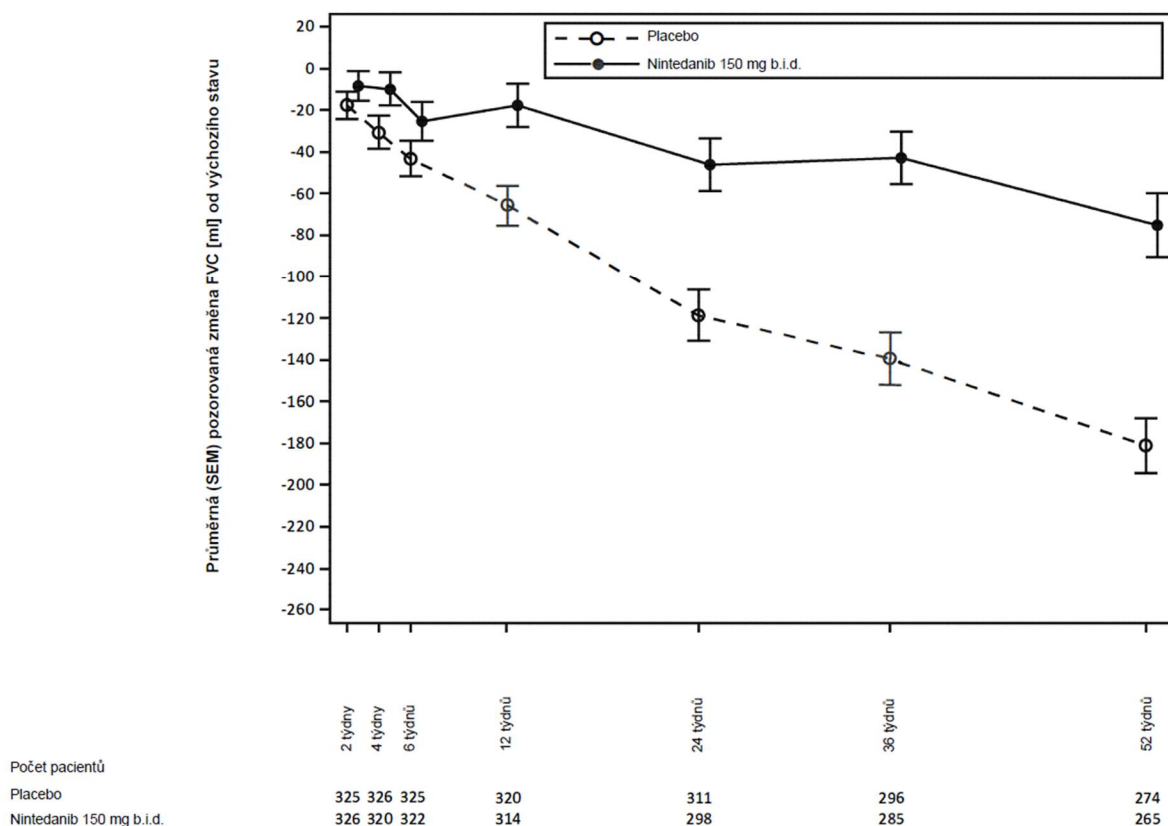


b.i.d. = dvakrát denně

Výsledky působení přípravku Ofev na snížení roční míry poklesu FVC byly potvrzeny všemi předem specifikovanými analýzami senzitivity a konzistentní výsledky byly pozorovány v podskupinách předem specifikovaných k hodnocení účinnosti podle pohlaví, věkové skupiny, rasy, vstupní hodnoty FVC (% n.h.) a základní klinické diagnózy ILD.

Na obrázku 3 je znázorněn vývoj změny FVC v léčebných skupinách od výchozího stavu v čase.

**Obrázek 3: Průměrná (SEM) pozorovaná změna FVC (ml) od výchozího stavu během 52 týdnů**



b.i.d. = dvakrát denně

Příznivé účinky přípravku Ofev byly navíc pozorovány v rámci upravené průměrné absolutní změny FVC (% n.h.) v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě. Upravená průměrná absolutní změna FVC (% n.h.) v 52. týdnu oproti výchozí hodnotě byla nižší ve skupině s nintedanibem (-2,62 %) než ve skupině s placebem (-5,86 %). Upravený průměrný rozdíl mezi léčebnými skupinami byl 3,24 (95% CI: 2,09; 4,40; nominální  $p < 0,0001$ ).

#### Analýza dat pacientů reagujících na léčbu (hodnoceno pomocí parametru FVC)

Podíl pacientů reagujících na léčbu stanovený podle změny FVC, definovaný jako pacienti s relativním poklesem FVC (% n.h.) ne větším než 5 %, byl vyšší ve skupině s přípravkem Ofev než ve skupině s placebem. Podobné výsledky byly zjištěny v analýzách používajících 10% práh (tabulka 9).

**Tabulka 9: Podíl pacientů reagujících na léčbu stanovený podle změny FVC v 52. týdnu v klinickém hodnocení INBUILD**

|                                                              | Placebo    | Ofev<br>150 mg dvakrát denně |
|--------------------------------------------------------------|------------|------------------------------|
| Počet analyzovaných pacientů                                 | 331        | 332                          |
| <b>5% práh</b>                                               |            |                              |
| Počet pacientů reagujících na léčbu (%) dle FVC <sup>1</sup> | 104 (31,4) | 158 (47,6)                   |
| Porovnání s placebem                                         |            |                              |
| Poměr podílů pravděpodobnosti <sup>2</sup>                   |            | 2,01                         |
| 95% CI                                                       |            | (1,46; 2,76)                 |
| Nominální p-hodnota                                          |            | < 0,0001                     |
| <b>10% práh</b>                                              |            |                              |
| Počet pacientů reagujících na léčbu (%) dle FVC <sup>1</sup> | 169 (51,1) | 197 (59,3)                   |
| Porovnání s placebem                                         |            |                              |
| Poměr podílů pravděpodobnosti <sup>2</sup>                   |            | 1,42                         |
| 95% CI                                                       |            | (1,04; 1,94)                 |
| Nominální p-hodnota                                          |            | 0,0268                       |

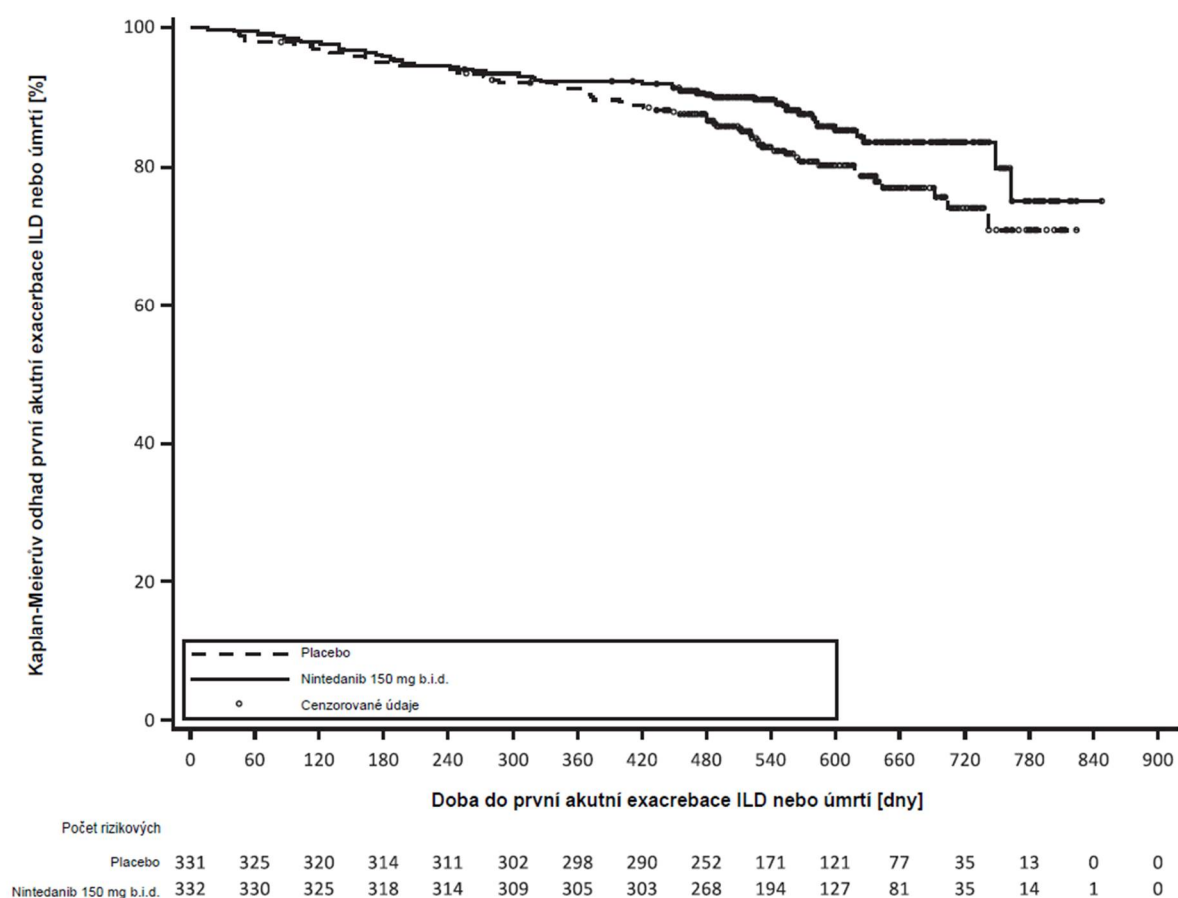
<sup>1</sup>Pacienti reagující na léčbu jsou pacienti bez relativního poklesu většího než 5 % nebo většího než 10 % FVC n.h. v závislosti na prahu, a s hodnocením FVC v 52. týdnu (pacienti s chybějícími údaji v 52. týdnu byli považováni za nereagující na léčbu).

<sup>2</sup>Na základě modelu logistické regrese s výchozí FVC v % n.h. jako kontinuální kovariátou a nálezem na HRCT jako binární kovariátou

#### Doba do první akutní exacerpace ILD nebo do úmrtí

V průběhu celého klinického hodnocení byl podíl pacientů s alespoň jednou příhodou první akutní exacerpace ILD nebo s úmrtím 13,9 % ve skupině s přípravkem Ofev a 19,6 % ve skupině s placebem. Hodnota HR byla 0,67 (95% CI: 0,46; 0,98; nominální p = 0,0387), což ukazuje na 33% snížení rizika první akutní exacerpace ILD nebo úmrtí u pacientů léčených přípravkem Ofev v porovnání s placebem (obrázek 4).

**Obrázek 4: Kaplan–Meierova křivka pro dobu do první akutní exacerpace ILD nebo do úmrtí v celém průběhu klinického hodnocení**



b.i.d. = dvakrát denně

#### Analýza přežití

Riziko úmrtí bylo nižší ve skupině s přípravkem Ofev v porovnání se skupinou s placebem. Hodnota HR byla 0,78 (95% CI: 0,50; 1,21; nominální  $p = 0,2594$ ), což znamená 22% snížení rizika úmrtí u pacientů, jimž byl podáván přípravek Ofev, v porovnání s placebem.

#### Doba do progresse ( $\geq 10\%$ absolutní pokles FVC v % n.h.) nebo úmrtí

V klinickém hodnocení INBUILD se riziko progresse ( $\geq 10\%$  absolutní pokles FVC v % n.h.) nebo úmrtí snížilo u pacientů léčených přípravkem Ofev. Podíl pacientů s příhodou byl 40,4 % ve skupině s přípravkem Ofev a 54,7 % ve skupině s placebem. Hodnota HR byla 0,66 (95% CI: 0,53; 0,83;  $p = 0,0003$ ), což znamená 34% pokles rizika progresse ( $\geq 10\%$  absolutní pokles FVC v % n.h.) nebo úmrtí u pacientů léčených přípravkem Ofev v porovnání s placebem.

#### Kvalita života

Upravená průměrná změna celkového skóre dotazníku K-BILD od výchozího stavu do 52. týdne byla -0,79 jednotky ve skupině s placebem a 0,55 jednotky ve skupině s přípravkem Ofev. Rozdíl mezi léčebnými skupinami byl 1,34 (95% CI: -0,31; 2,98; nominální  $p = 0,1115$ ).

Upravená průměrná absolutní změna doménového skóre příznaků dyspnoe v dotazníku Living with pulmonary fibrosis (L-PF) oproti výchozímu stavu byla v 52. týdnu 4,28 ve skupině s přípravkem Ofev v porovnání se 7,81 ve skupině s placebem. Upravený průměrný rozdíl mezi skupinami vyzněl ve prospěch skupiny s přípravkem Ofev a dosáhl hodnoty -3,53 (95% CI: -6,14; -0,92; nominální  $p = 0,0081$ ). Upravená průměrná absolutní změna doménového skóre příznaků kašle v dotazníku L-PF byla v 52. týdnu -1,84 ve skupině s přípravkem Ofev v porovnání s 4,25 ve skupině s placebem.

Upravený průměrný rozdíl mezi skupinami vyzněl ve prospěch skupiny s přípravkem Ofev a dosáhl hodnoty -6,09 (95% CI: -9,65; -2,53; nominální p = 0,0008).

#### *Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD)*

Klinická účinnost přípravku Ofev byla zkoumána u pacientů s SSc-ILD ve dvojité zaslepeném, randomizovaném, placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (SENSCIS). SSc-ILD byla pacientům diagnostikována na základě klasifikačních kritérií systémové sklerodermie podle Americké revmatologické asociace/Evropské ligy proti revmatismu z roku 2013 (2013 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism) a skenu provedeného počítačovou tomografií hrudníku s vysokým rozlišením (HRCT, high resolution computed tomography) během předchozích 12 měsíců. Celkem bylo v poměru 1:1 randomizováno 580 pacientů, a to buď k užívání přípravku Ofev 150 mg dvakrát denně nebo odpovídajícího placeba po dobu minimálně 52 týdnů. Z uvedeného počtu pacientů podstoupilo léčbu 576. Randomizace byla stratifikována podle stavu protilátek proti anti-topoizomeráze (ATA). Jednotliví pacienti podstupovali zaslepenou léčbu v klinickém hodnocení po dobu až 100 týdnů (medián expozice přípravku Ofev 15,4 měsíce; průměrná expozice přípravku Ofev 14,5 měsíce).

Primárním cílovým parametrem byla roční míra poklesu FVC během 52 týdnů. Hlavním sekundárním parametrem byla absolutní změna výchozí hodnoty modifikovaného kožního skóre podle Rodnana (mRSS, modified Rodnan Skin Score) oproti 52. týdnu a absolutní změna výchozí hodnoty celkového skóre dotazníku Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) oproti 52. týdnu.

Z celkové populace pacientů tvořily 75,2 % ženy. Průměrný (standardní odchylka [SD, minimum-maximum]) věk byl 54,0 (12,2; 20–79) let. Celkem mělo 51,9 % pacientů kožně difuzní systémovou sklerodermii (SSc) a 48,1 % mělo kožně limitovanou SSc. Průměr (SD) doby od prvního výskytu symptomu neasociovaného s Raynaudovým syndromem byl 3,49 (1,7) let. Při zařazení do klinického hodnocení užívalo 49,0 % pacientů stabilní léčbu mykofenolátem (46,5 % mofetil-mykofenolátem, 1,9 % natrium-mykofenolátem, 0,5 % kyselinou mykofenolovou). Bezpečnostní profil u pacientů s mykofenolátem nebo bez mykofenolátu při zařazení do klinického hodnocení byl srovnatelný.

#### Roční míra poklesu FVC

Roční míra poklesu FVC (ml) během 52 týdnů se u pacientů užívajících přípravek Ofev oproti pacientům užívajícím placebo významně snížila, a to o 41,0 ml (tabulka 10). To odpovídá relativnímu léčebnému účinku 43,8 %.

**Tabulka 10: Roční míra poklesu FVC (ml) během 52 týdnů**

|                                               | Placebo      | Ofev<br>150 mg dvakrát denně |
|-----------------------------------------------|--------------|------------------------------|
| Počet analyzovaných pacientů                  | 288          | 287                          |
| Míra <sup>1</sup> (SE) poklesu během 52 týdnů | -93,3 (13,5) | -52,4 (13,8)                 |
| Srovnání s placebem                           |              |                              |
| Rozdíl <sup>1</sup>                           |              | 41,0                         |
| 95% CI                                        |              | (2,9; 79,0)                  |
| p-hodnota                                     |              | < 0,05                       |

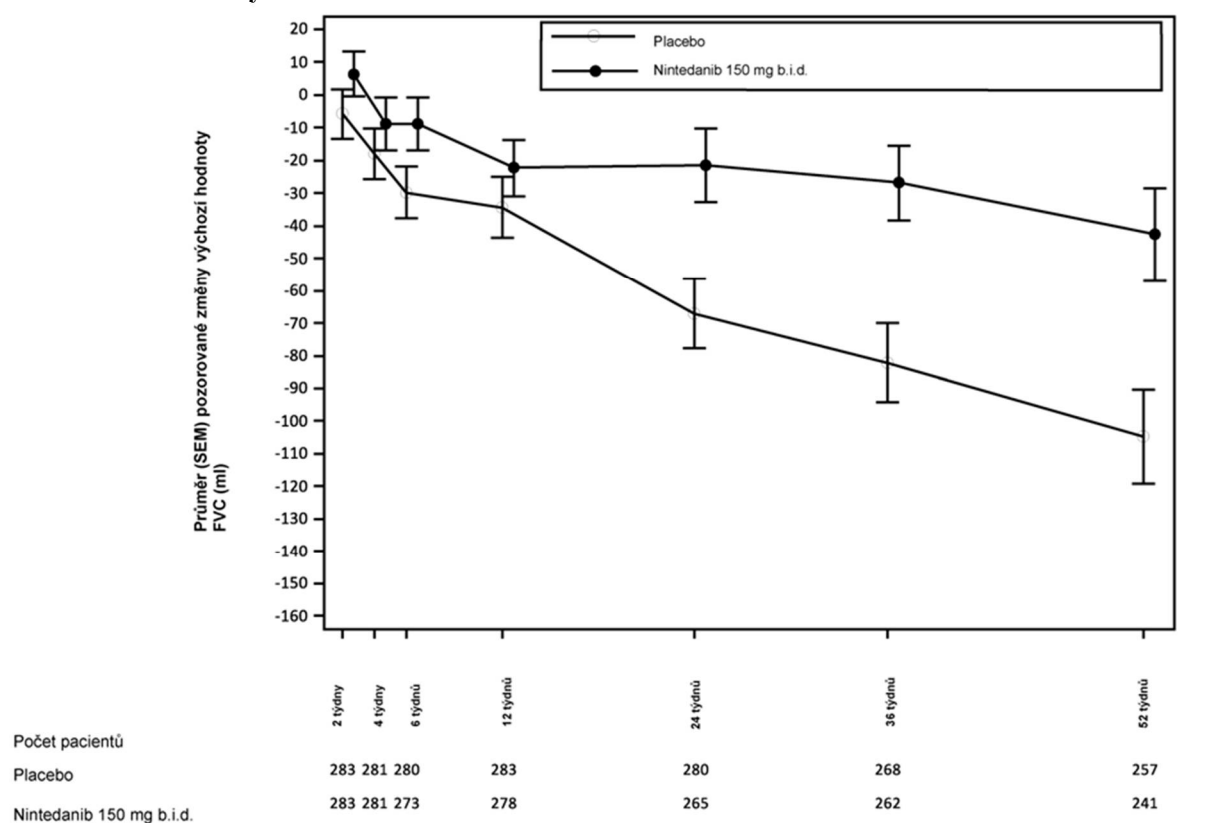
<sup>1</sup> Vychází z regresního modelu náhodných koeficientů s fixními kategorickými účinky léčby, stavu ATA, pohlaví, fixního spojitého účinku času, výchozí hodnoty FVC (ml), věku a výšky a zahrnuje interakce léčba-čas a výchozí stav-čas. Náhodný efekt byl uveden ve vztahu k interceptu a času specifických pacientů. Intraindividuální chyby vycházely z modelu nestrukturované matice variance-kovariance. Interindividuální variabilita vycházela z modelu matice variance-komponenty variance-kovariance.

Účinek přípravku Ofev na roční míru poklesu FVC byl podobný ve všech předem specifikovaných analýzách citlivosti a v předem specifikovaných podskupinách nebyla zjištěna heterogenita (např. podle věku, pohlaví a používání mykofenolátu).

Kromě toho byly podobné účinky pozorovány u dalších cílových parametrů funkce plic, např. absolutní změny výchozí hodnoty FVC v ml oproti 52. týdnu (obrázek 5 a tabulka 11) a míry poklesu FVC v % n.h. během 52 týdnů (tabulka 12), což bylo dalším důkazem účinků přípravku Ofev na zpomalení progresse SSc-ILD. Mimoto došlo ve skupině s přípravkem Ofev k absolutnímu poklesu FVC > 5 % n.h. u menšího počtu pacientů (20,6 % ve skupině s přípravkem Ofev vs. 28,5 % ve skupině s placebem, OR = 0,65, p = 0,0287). Relativní pokles FVC v ml > 10 % byl srovnatelný u obou skupin (16,7 % ve skupině s přípravkem Ofev vs. 18,1 % ve skupině s placebem, OR = 0,91, p = 0,6842). Chybějící hodnoty FVC pro 52. týden byly v těchto analýzách imputovány jako pacientova nejhorší hodnota během léčby.

Explorativní analýza údajů z doby až do 100 týdnů (maximální délka léčby v klinickém hodnocení SENSICIS) naznačila, že účinek přípravku Ofev na zpomalení progresse SSc-ILD z doby léčby přetrvával období 52 týdnů.

**Obrázek 5: Průměr (SEM) pozorované změny FVC (ml) oproti výchozí hodnotě během 52 týdnů**



b.i.d. = dvakrát denně

**Tabulka 11: Absolutní změna FVC (ml) oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu**

|                                                                 | Placebo         | Ofev<br>150 mg dvakrát denně |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------|------------------------------|
| Počet analyzovaných pacientů                                    | 288             | 288                          |
| Průměr (SD) ve výchozím stavu                                   | 2 541,0 (815,5) | 2 458,5 (735,9)              |
| Průměr <sup>1</sup> (SE) změny výchozí hodnoty oproti 52. týdnu | -101,0 (13,6)   | -54,6 (13,9)                 |
| Srovnání s placebem                                             |                 |                              |
| Průměr <sup>1</sup>                                             |                 | 46,4                         |
| 95% CI                                                          |                 | (8,1; 84,7)                  |
| p-hodnota                                                       |                 | < 0,05                       |

<sup>1</sup> Vychází ze smíšeného modelu opakovaných měření (MMRM, Mixed Model for Repeated Measures), s fixními kategorickými účinky stavu ATA, návštěvy, interakce léčba-návštěva, interakce výchozí stav-návštěva, věku, pohlaví a výšky. Návštěva byla opakovaným měřením. Intraindividuální chyby vycházely z modelu nestrukturované matice variance-kovariance. Upravený průměr vycházel z údajů všech pacientů analyzovaných v modelu (nikoli jen pacientů s hodnotou ve výchozím stavu a měřením v 52. týdnu).

**Tabulka 12: Roční míra poklesu FVC (% n.h.) během 52 týdnů**

|                                               | Placebo    | Ofev<br>150 mg dvakrát denně |
|-----------------------------------------------|------------|------------------------------|
| Počet analyzovaných pacientů                  | 288        | 287                          |
| Míra <sup>1</sup> (SE) poklesu během 52 týdnů | -2,6 (0,4) | -1,4 (0,4)                   |
| Srovnání s placebem                           |            |                              |
| Rozdíl <sup>1</sup>                           |            | 1,15                         |
| 95% CI                                        |            | (0,09; 2,21)                 |
| p-hodnota                                     |            | < 0,05                       |

<sup>1</sup> Vychází z modelu regrese náhodných koeficientů s fixními kategorickými účinky léčby, stavu ATA, fixního spojitého účinku času a výchozí hodnoty FVC (% n.h.) a zahrnuje interakce léčba-čas a výchozí stav-čas. Náhodný účinek byl uveden ve vztahu k interceptu a času specifických pacientů. Intraindividuální chyby vycházely z modelu nestrukturované matice variance-kovariance. Interindividuální variabilita vycházela z modelu matice variance-komponenty variance-kovariance.

#### Změna výchozí hodnoty modifikovaného kožního skóre podle Rodnana (mRSS) oproti 52. týdnu

Upravená průměrná absolutní změna výchozí hodnoty mRSS oproti 52. týdnu byla u skupiny s přípravkem Ofev (-2,17 (95% CI -2,69; -1,65)) a skupiny s placebem (-1,96 (95% CI -2,48; -1,45)) srovnatelná. Upravený průměrný rozdíl mezi léčebnými skupinami byl -0,21 (95% CI -0,94; 0,53; p = 0,5785).

#### Změna výchozí hodnoty celkového skóre dotazníku Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) oproti 52. týdnu

Upravená průměrná absolutní změna výchozí hodnoty celkového skóre SGRQ oproti 52. týdnu byla u skupiny s přípravkem Ofev (0,81 (95% CI -0,92; 2,55)) a skupiny s placebem (-0,88 (95% CI -2,58; 0,82)) srovnatelná. Upravený průměrný rozdíl mezi léčebnými skupinami byl 1,69 (95% CI -0,73; 4,12; p = 0,1711).

#### Analýza přežívání

Mortalita v průběhu celého klinického hodnocení byla u skupiny s přípravkem Ofev (n = 10; 3,5 %) a skupiny s placebem (n = 9; 3,1 %) srovnatelná. Analýzou doby do úmrtí v průběhu celého klinického hodnocení byl zjištěn HR v hodnotě 1,16 (95% CI 0,47; 2,84; p = 0,7535).

### QT interval

Ve specifické studii u pacientů s rakovinou ledvinových buněk bylo měřením QT/QTc zjištěno, že jednotlivá perorální dávka 200 mg nintedanibu ani opakované perorální dávky 200 mg nintedanibu podávané dvakrát denně po dobu 15 dnů neprodlužovaly QTcF interval.

### Pediatrická populace

#### *Fibrotizující intersticiální plicní onemocnění (ILD) u dětí a dospívajících*

Klinická bezpečnost a účinnost přípravku Ofev u dětí a dospívajících od 6 do 17 let s klinicky významným fibrotizujícím intersticiálním plicním onemocněním (ILD) byly hodnoceny ve explorativním randomizovaném, dvojité zaslepeném a placebem kontrolovaném klinickém hodnocení fáze III (InPedILD 1199.337) (viz bod 4.2).

Do klinického hodnocení InPedILD byli zařazeni děti a dospívající od 6 do 17 let s klinicky významnou fibrotizující ILD a nejméně 25 % náležité hodnoty FVC. Pacienti byli klasifikováni jako pacienti s fibrotizující ILD na základě průkazu fibrózy na dvou vyšetřeních HRCT (jedno HRCT vyšetření provedené během předešlých 12 měsíců) nebo na základě průkazu fibrózy v biopsii plic a jednoho vyšetření HRCT provedeného během předešlých 12 měsíců.

Klinicky významné onemocnění bylo definováno jako skóre FAN  $\geq 3$  nebo dokumentovaný průkaz klinické progresy během jakéhokoli časového úseku. Průkaz klinické progresy byl založen na relativním poklesu FVC  $\geq 10$  % náležité hodnoty, relativním poklesu FVC o 5–10 % náležité hodnoty se zhoršením příznaků, zhoršením fibrózy na HRCT nebo na jiných měřících klinického zhoršení připisovaného progresivní plicní fibróze (např. zvýšená spotřeba kyslíku, snížená difuzní kapacita), nicméně nejednalo se o podmínku pro zařazení pacientů se skóre FAN  $\geq 3$ .

Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k užívání buď přípravku Ofev dvakrát denně (dávky upravené podle tělesné hmotnosti, včetně použití 25mg tobolky), nebo odpovídajícího placeba po dobu 24 týdnů, po které následovala otevřená léčba nintedanibem s různým trváním. Použití standardní léčby považované ošetřujícím lékařem za klinicky indikovanou bylo povoleno.

Randomizováno bylo celkem 39 pacientů (61,5 % dívek), (6–11 let: 12 pacientů, 12–17 let: 27 pacientů). Průměrný [standardní odchylka (SD)] věk byl 12,6 (3,3) roků. Průměrná (SD) tělesná hmotnost byla 42,2 kg (17,8 kg); 6–11 let: 26,6 kg (10,4 kg), 12–17 let: 49,1 kg (16,0 kg).

Do klinického hodnocení 1199-0337 byli zařazeni pacienti se širokým spektrem onemocnění. Nejčastějšími jedinými základními diagnózami ILD byly „deficit surfaktantových proteinů“ (nintedanib: 26,9 %, placebo: 38,5 %), „systémová sklerodermie“ (nintedanib: 15,4 %, placebo: 23,1 %), a „toxická/radiační/léková pneumonitida“ (nintedanib: 11,5 %, placebo 7,7 %). Chronická hypersenzitivní pneumonitida byla hlášena u 2 pacientů (nintedanib: 7,7 %). Zbývající základní diagnózy ILD hlášené vždy u 1 pacienta byly fibróza po HSCT, juvenilní RA, juvenilní idiopatická artritida, dermatomyositida (DM), deskvamativní intersticiální pneumonitida, chřipka H1N1, nejasná (chronické difuzní onemocnění plic), COPA syndrom, mutace COPA genu, nediferencované onemocnění pojivové tkáně, postinfekční obliterující bronchiolitida, nespecifikovaná ILD, idiopatická a STING asociovaná vaskulopatie.

U všech pacientů byla během dvojité zaslepené fáze hlášena nejméně 1 souběžná léčba. Použití souběžné léčby (ve výchozím stavu, během léčby a při vysazení hodnoceného přípravku) k léčbě základního onemocnění včetně kortikosteroidů a imunomodulačních přípravků bylo dovoleno.

Výsledky primárních cílových parametrů byly:

- Expozice nintedanibu charakterizovaná jako  $AUC_{\tau,ss}$  na základě vyšetření v ustáleném stavu byla u dětí a dospívajících všeobecně podobná a byla srovnatelná s  $AUC_{\tau,ss}$  pozorovanou u dospělých (viz bod 5.2).
- Procentuální podíl pacientů s nežádoucími účinky vzniklými při léčbě ve 24. týdnu, který byl 84,6 % ve skupině s nintedanibem (6–11 let: 75,0 %, 12–17 let: 88,9 %) a 84,6 % ve skupině s placebem (6–11 let: 100 %, 12–17 let: 77,8 %).

Ve studii nebyl žádný primární parametr účinnosti.

Sekundární cílový parametr týkající se plicní funkce byla procentní změna náležitě hodnoty usilovné vitální kapacity (FVC) od výchozího stavu do 24. týdne a 52. týdne. Upravená průměrná procentní změna FVC oproti náležitě hodnotě ve výchozím stavu do 24. týdne byla 0,31 (95% CI -2,36, 2,98) ve skupině s nintedanibem a -0,89 (95% CI -4,61, 2,82) ve skupině s placebem, s upraveným průměrným (95 % CI) procentním rozdílem FVC oproti náležitě hodnotě 1,21 (95 % CI -3,40, 5,81) ve prospěch nintedanibu. V 52. týdnu byl upravený průměr rozdílu procentní změny FVC oproti náležitě hodnotě ve výchozím stavu mezi léčebnými skupinami 1,77 (95% CI -4,70, 8,25).

Mezi pediatrickými pacienty byla pozorována velká variabilita v odpovědích na léčbu nintedanibem u FVC v % náležitých hodnot jako cílového parametru a u mnoha dalších explorativních cílových parametrů účinnosti.

Sekundární cílové parametry týkající se bezpečnosti:

- Procentuální podíl pacientů s patologickými nálezy na epifyzární růstové ploténce vzniklými při léčbě, který byl ve 24. týdnu napříč léčebnými skupinami podobný (7,7 % v obou léčebných skupinách). Až do 52. týdne byl procentuální podíl pacientů s patologickými nálezy: nintedanib/nintedanib 11,5 % a placebo/nintedanib 15,4 %.
- Procentuální podíl pacientů s patologickými nálezy při vyšetření zubů vzniklými při léčbě a při zobrazovacích vyšetřeních, který až do 24. týdne byl 46,2 % ve skupině s nintedanibem a 38,5 % ve skupině s placebem. Do 52. týdne byl procentuální podíl pacientů s patologickými nálezy: nintedanib/nintedanib 50,0 % a placebo/nintedanib 46,2 %.

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ofev u všech podskupin pediatrické populace s IPF (informace o použití u dětí viz bod 4.2). Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ofev u pediatrické populace ve věku do 6 let s fibrotizujícími ILD (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Nintedanib dosáhl maximálních plazmatických koncentrací přibližně 2-4 hodiny po perorálním podání měkkých želatinových tobolek ve stavu sytosti (rozpětí 0,5-8 hodin). Absolutní biologická dostupnost 100mg dávky byla u zdravých dobrovolníků 4,69 % (90 % CI: 3,615-6,078). Absorpce a biologická dostupnost jsou sníženy účinky transportérů a významným předstředovým metabolismem při prvním průchodu játry. Expozice nintedanibu se zvyšovala úměrně dávce v rozpětí dávek 50–450 mg jednou denně a 150–300 mg dvakrát denně. Rovnovážného stavu plazmatických koncentrací bylo dosaženo nejdéle do týdne od podání dávky.

Po požití stravy se expozice nintedanibu zvýšila o přibližně 20 % v porovnání s podáním nalačno (CI: 95,3-152,5 %) a absorpce byla zpožděna (medián  $t_{max}$  nalačno: 2,00 hod.; po jídle: 3,98 hod). Ve studii *in vitro* nemělo míchání tobolek nintedanibu s malým množstvím jablečné přesnídávky nebo čokoládového pudinku po dobu až 15 minut žádný vliv na farmaceutickou kvalitu. Bylo pozorováno bobtnání a deformace tobolek v důsledku absorpce vody do želatinového obalu při delší době expozice měkkému jídlu. Proto se neočekává, že by užívání tobolek s měkkým jídlem změnilo klinický účinek při okamžitém užití.

### Distribuce

Nintedanib má nejméně dvoufázovou kinetiku. Po intravenózní infuzi byl zjištěn vysoký distribuční objem ( $V_{ss}$ : 1 050 l, 45,0 % gCV).

Vazba nintedanibu na bílkoviny lidské krevní plazmy *in vitro* byla vysoká, vázaná frakce činila 97,8 %. Za hlavní vazebnou bílkovinu je považován sérový albumin. Nintedanib je distribuován především do plazmy, přičemž poměr krev ku plazmě je 0,869.

### Biotransformace

Převažující metabolickou reakcí u nintedanibu je hydrolytické štěpení esterázami, které vede k tvorbě volné kyselé frakce BIBF 1202. BIBF 1202 je následně glukuronidována uridin-5-difosfát-glukuronosyltransferázami (UGT enzymy), především UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 a UGT 1A10 na BIBF 1202 glukuronid.

CYP dráhy byly součástí biotransformace nintedanibu pouze v malé míře, přičemž hlavním enzymem byl CYP 3A4. Ve studii absorpce, distribuce, metabolismu a eliminace (ADME) u člověka nebylo možné hlavní metabolit CYP dráhy v plazmě zjistit. *In vitro* představoval metabolismus závislý na CYP přibližně 5 % v porovnání s 25 % esterického štěpení. V předklinických studiích nintedanib, BIBF 1202 a glukuronid BIBF 1202 neinhibovaly, ani neindukovaly enzymy CYP. Nepředpokládá se proto, že budou existovat lékové interakce mezi nintedanibem a substráty CYP, CYP inhibitory a CYP induktory.

### Eliminace

Celková plazmatická clearance po intravenózní infuzi byla vysoká (CL: 1390 ml/min, 28,8 % gCV). V podobě nezměněné léčivé látky bylo během 48 hodin močí vyloučeno přibližně 0,05 % perorálně podané dávky (31,5 % gCV) a přibližně 1,4 % intravenózně podané dávky (24,2 % gCV); renální clearance byla 20 ml/min (32,6 % gCV). Hlavní cestou eliminace lékové radioaktivity po perorálním podání [<sup>14</sup>C] nintedanibu bylo vylučování stolicí a žlučí (93,4 % dávky, 2,61 % gCV). Renální vylučování přispívalo k celkové clearanci jen v malé míře (0,649 % dávky, 26,3 % gCV). Celkové množství zjištěné látky (recovery) bylo považováno za úplné (více než 90 %) do 4 dnů po podání dávky. Terminální poločas nintedanibu byl mezi 10 a 15 hod. (gCV % přibližně 50 %).

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetiku (PK) nintedanibu lze považovat za lineární vzhledem k času (tedy údaje pro podání jednotlivých dávek lze extrapolovat na opakované dávky). Při opakovaném podání docházelo k akumulaci 1,04krát u  $C_{max}$  a 1,38krát u  $AUC_{\tau}$ . Minimální koncentrace (trough) nintedanibu zůstaly stabilní po dobu více než jednoho roku.

### Transport

Nintedanib je substrát P-gp. Informace o interakčním potenciálu nintedanibu s tímto transportérem jsou uvedeny v bodě 4.5. Bylo prokázáno, že nintedanib není *in vitro* substrátem ani inhibitorem OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, ani MRP-2. Nintedanib rovněž nebyl substrátem BCRP. *In vitro* byl pozorován pouze slabý inhibiční potenciál na OCT-1, BCRP a P-gp, což je považováno za klinicky málo významné. Totéž platí pro nintedanib jako substrát OCT-1.

### Populační analýza farmakokinetiky u zvláštních populací

Farmakokinetické vlastnosti nintedanibu byly podobné u zdravých dobrovolníků, pacientů s IPF, pacientů s jinými chronickými fibrotizujícímiILD s progresivním fenotypem, pacientů s SSc-ILD a onkologických pacientů. Podle populačních analýz farmakokinetiky (PopPK) u pacientů s IPF a nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer, NSCLC) (n = 1191) a deskriptivního výzkumu nebyla expozice nintedanibu ovlivněna pohlavím (korigováno dle tělesné hmotnosti), lehkým či středním zhoršením funkce ledvin (odhadnuto na základě clearance kreatininu), požíváním alkoholu ani genotypem P-gp.

Populační analýzy PK naznačily středně významný vliv na expozici nintedanibu v závislosti na věku, tělesné hmotnosti a rase (viz níže). Vzhledem k velkým interindividuálním rozdílům v expozici nejsou zjištěné mírné účinky považovány za klinicky významné (viz bod 4.4).

### Věk

Expozice nintedanibu se zvyšovala lineárně s věkem.  $AUC_{\tau,ss}$  se u 45letého pacienta snížila o 16 % a u 76letého pacienta zvýšila o 13 % v porovnání s pacientem s mediánem věku 62 let. Věkové rozpětí pacientů v analýze bylo 29 až 85 let; přibližně 5 % populace bylo starších 75 let. Dle PopPK modelu měli pacienti ve věku  $\geq 75$  let o přibližně 20 – 25 % vyšší expozici nintedanibu než pacienti mladší 65 let.

### *Pediatrická populace*

Na základě analýzy farmakokinetických údajů studie InPedILD (1199.337) vedlo perorální podávání nintedanibu podle dávkovacího algoritmu založeného na tělesné hmotnosti k expozici v rozmezí pozorovaném u dospělých pacientů. Zjištěné geometrické průměry  $AUC_{\tau,ss}$  (geometrický variační koeficient) expozic byly 175 ng/ml\*h (85,1 %) u 10 pacientů ve věku od 6 do 11 let resp. 167 ng/ml\*h (83,6 %) u 23 pacientů ve věku od 12 do 17 let.

### *Tělesná hmotnost*

Byl zjištěn inverzní vztah mezi tělesnou hmotností a expozicí nintedanibu.  $AUC_{\tau,ss}$  se zvýšila o 25 % u 50kg pacienta (5. percentil) a snížila o 19 % u 100kg pacienta (95. percentil) v porovnání s pacientem s mediánem hmotnosti 71,5 kg.

### *Rasa*

Průměrná populační expozice nintedanibu byla u pacientů z Číny, Tchaj-wanu a Indie o 33 - 50 % vyšší, u pacientů z Japonska o 16 % vyšší, zatímco u pacientů z Koreje o 16 - 22 % nižší v porovnání s kavkazskou populací (korigováno dle tělesné hmotnosti). Údaje u afroamerické populace byly velmi omezené, ale ve stejném rozpětí jako u kavkazské populace.

### *Porucha funkce jater*

V dedikované studii fáze I s jednorázovou dávkou a v porovnání se zdravými jedinci byla expozice nintedanibu dle  $C_{max}$  a AUC 2,2krát vyšší u dobrovolníků s lehkou poruchou funkce jater (Child Pugh A; 90% CI 1,3 – 3,7 u  $C_{max}$  a 1,2 – 3,8 u AUC). U dobrovolníků se středně těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh B) byla v porovnání se zdravými dobrovolníky expozice 7,6krát vyšší dle  $C_{max}$  (90% CI 4,4 – 13,2) a 8,7krát vyšší dle AUC (90% CI 5,7 – 13,1). Pacienti s těžkou poruchou funkce jater (Child Pugh C) nebyli studováni.

### *Souběžná léčba pirfenidonem*

Ve studii zaměřené na farmakokinetiku byla zkoumána souběžná léčba nintedanibem a pirfenidonem u pacientů s IPF. Skupina 1 dostávala jednu dávku 150 mg nintedanibu před a po titraci dávky pirfenidonu směrem nahoru na 801 mg třikrát denně v ustáleném stavu ( $n = 20$  léčených pacientů). Skupina 2 byla v ustáleném stavu léčena 801 mg pirfenidonu třikrát denně a pacientům bylo provedeno FK profilování před a po alespoň 7 dnech souběžné léčby nintedanibem v dávce 150 mg dvakrát denně ( $n = 17$  léčených pacientů). Ve skupině 1 byl upravený poměr geometrických průměrů (90% interval spolehlivosti (CI)) 93 % (57 % – 151 %) a 96 % (70 % – 131 %) u  $C_{max}$  a  $AUC_{0-tz}$  nintedanibu ( $n = 12$  při intraindividuálním porovnání). Ve skupině 2 byl upravený poměr geometrických průměrů (90 % CI) 97 % (86 % – 110 %) a 95 % (86 % – 106 %) u  $C_{max,ss}$  a  $AUC_{\tau,ss}$  pirfenidonu ( $n = 12$  při intraindividuálním porovnání).

Na základě těchto výsledků nebyl při souběžném podávání zjištěn žádný průkaz relevantní farmakokinetické lékové interakce mezi nintedanibem a pirfenidonem (viz bod 4.4).

### *Souběžná léčba bosentanem*

Ve studii farmakokinetiky byla u zdravých dobrovolníků specificky zkoumána souběžná léčba přípravkem Ofev a bosentanem. Subjektům byla v ustáleném stavu podána jedna dávka 150 mg přípravku Ofev před a po opakovaném podání dávek 125 mg bosentanu dvakrát denně. Upravený poměr geometrických průměrů (90% interval spolehlivosti (CI)) byl 103 % (86 % – 124 %) u  $C_{max}$  nintedanibu a 99 % (91 % – 107 %) u  $AUC_{0-tz}$  nintedanibu ( $n = 13$ ). Tyto výsledky naznačují, že souběžné podávání nintedanibu a bosentanu nezměnilo farmakokinetiku nintedanibu.

### *Souběžná léčba s perorálně podávanými hormonálními antikoncepčními přípravky*

Ve studii zaměřené na farmakokinetiku byla pacientkám s SSc-ILD podána jednorázová dávka kombinující 30  $\mu$ g ethinylestradiolu a 150  $\mu$ g levonorgestrelu, a to před podáním a po podání nintedanibu v dávce 150 mg dvakrát denně po dobu nejméně 10 dní. Upravený poměr geometrických průměrů (90% interval spolehlivosti (CI)) byl 117 % (108 % - 127 %;  $C_{max}$ ) a 101 % (93 % - 111 %;  $AUC_{0-tz}$ ) u ethinylestradiolu a 101 % (90 % - 113 %;  $C_{max}$ ) a 96 % (91 % - 102 %;  $AUC_{0-tz}$ )

u levonorgestrelu (n = 15), což ukazuje, že souběžné podávání nintedanibu nemá významný účinek na plazmatickou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu.

#### *Vztah expozice-odpověď*

Analýzy expozice a odpovědi u pacientů s IPF a jinými chronickými fibrotizujícímiILD s progresivním fenotypem ukázaly slabý vztah mezi plazmatickou expozicí nintedanibu a zvýšením hladiny ALT a/nebo AST. Lepším prediktorem rizika rozvoje průjmu jakékoli intenzity může být skutečně podaná dávka, i když plazmatickou expozici jako určující faktor rizika nelze vyloučit (viz bod 4.4).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

#### Obecná toxikologie

Studie toxicity po podání jednorázové dávky potkanům a myším naznačily nízký potenciál nintedanibu k akutní toxicitě. V toxikologických studiích s opakovaným podáváním u mladých potkanů byly pozorovány ireverzibilní změny skloviny a dentinu na rychle rostoucích řezácích, ale nikoli na premolárech či molárech. Kromě toho bylo pozorováno rozšíření epifyzárních růstových plotének během růstových fází kostí, které bylo po vysazení přípravku reverzibilní. Tyto změny jsou známy i u jiných VEGFR-2 inhibitorů a mohou být považovány za skupinový účinek.

Ve studiích toxicity s jinými živočichy než hlodavci byl pozorován průjem a zvracení spojené se snížením příjmu potravy a ztrátou tělesné hmotnosti.

U potkanů, psů a opic druhu cynomolgus nebyl zjištěn nárůst hladin jaterních enzymů. Mírné zvýšení hladin jaterních enzymů, které nebylo spojeno se závažnými nežádoucími účinky, jako je průjem, bylo zjištěno pouze u opic druhu rhesus.

#### Reprodukční toxicita

U potkanů byly embryofetální letalita a teratogenní účinky pozorovány při hladinách expozice nižších než je expozice u člověka při maximální doporučené humánní dávce (MRHD) 150 mg dvakrát denně. Účinky na vývoj axiálního skeletu a na vývoj velkých cév byly rovněž zaznamenány při subterapeutických hladinách expozice.

U králíků byly embryofetální letalita a teratogenní účinky pozorovány při expozici přibližně 3krát vyšší než u MRHD, ale nejednoznačné účinky na embryofetální vývoj axiálního skeletu a srdce byly zaznamenány již při expozici nižší než MRHD, tedy 150 mg dvakrát denně.

Ve studii pre- a postnatálního vývoje u potkanů byly účinky na pre-a postnatální vývoj pozorovány při expozici nižší než MRHD.

Studie samčí fertility a časného embryonálního vývoje až do nidace u potkanů neprokázala účinky na samčí reprodukční soustavu a samčí fertilitu.

U potkanů byly malé dávky radioaktivně značeného nintedanibu nebo jeho metabolitů vyloučeny do mléka ( $\leq 0,5$  % podané dávky).

Dvouleté studie kancerogenity u myši a potkanů nepřinesly žádné důkazy o kancerogenním potenciálu nintedanibu.

Studie genotoxicity nenaznačily žádný mutagenní potenciál nintedanibu.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

#### Obsah tobolky

triacylglyceroly se středním řetězcem  
tvrdý tuk  
sójový lecithin (E 322)

#### Obal tobolky

želatina  
glycerol 85%  
oxid titaničitý (E 171)  
červený oxid železitý (E 172)  
žlutý oxid železitý (E 172)

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

#### Ofev 100 mg měkké tobolky

Přípravek Ofev 100 mg měkké tobolky je k dispozici v následujících velikostech balení:

- 30 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových Al/Al blistrech
- 60 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových Al/Al blistrech

#### Ofev 150 mg měkké tobolky

Přípravek Ofev 150 mg měkké tobolky je k dispozici v následujících velikostech balení:

- 30 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových Al/Al blistrech
- 60 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových Al/Al blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Pokud dojde ke kontaktu s obsahem tobolky, je nutné si okamžitě umýt ruce velkým množstvím vody (viz bod 4.2).

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Ofev 100 mg měkké tobolky

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg měkké tobolky

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 15. ledna 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 23. září 2019

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ  
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paříž  
FRANCIE

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky;
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA NA BLISTR 100 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ofev 100 mg měkké tobolky  
nintedanibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje nintedanibum 100 mg (ve formě nintedanibi esilas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje sójový lecithin. Další informace viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 x 1 měkká tobolka  
60 x 1 měkká tobolka

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ofev 100 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****KRABÍČKA NA BLISTR 150 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ofev 150 mg měkké tobolky  
nintedanibum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tobolka obsahuje nintedanibum 150 mg (ve formě nintedanibi esilas).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

Obsahuje sójový lecithin. Další informace viz příbalová informace.

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

30 x 1 měkká tobolka  
60 x 1 měkká tobolka

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte při teplotě do 25 °C.  
Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

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

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Ofev 150 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH****BLISTR 100 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ofev 100 mg tobolky  
nintedanibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Před použitím neotvírejte.

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH****BLISTR 150 mg****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Ofev 150 mg tobolky  
nintedanibum

**2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. JINÉ**

Před použitím neotvírejte.

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Ofev 100 mg měkké tobolky** nintedanibum

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Ofev a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ofev užívat
3. Jak se přípravek Ofev užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ofev uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Ofev a k čemu se používá**

Přípravek Ofev obsahuje léčivou látku nintedanib, což je lék, který patří do třídy takzvaných inhibitorů tyrozinkináz a používá se k léčbě idiopatické plicní fibrózy (IPF), jiných chronických fibrotizujících intersticiálních plicních onemocnění (ILD) s progresivním fenotypem a systémové sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD) u dospělých.

##### Idiopatická plicní fibróza (IPF)

IPF je stav, při kterém tkáň v plicích v průběhu času zbytnuje, tuhne a jizví se. Zjizvení následně omezuje schopnost přenášet kyslík z plic do krevního oběhu a začne být obtížné zhluboka dýchat. Přípravek Ofev pomáhá omezit další jizvení a tuhnutí plic.

##### Jiná chronická fibrotizující intersticiální plicní onemocnění (ILD) s progresivním fenotypem

Kromě IPF existují i další onemocnění, při kterých tkáň v plicích časem zbytnuje, tuhne a jizví se (plicní fibróza), a která se stále zhoršují (progresivní fenotyp). Příkladem těchto onemocnění je hypersenzitivní pneumonitida, autoimunitní ILD (např. ILD při revmatoidní artritidě), idiopatická nespecifická intersticiální pneumonie, neklasifikovatelná idiopatická intersticiální pneumonie a další ILD. Přípravek Ofev pomáhá omezit další jizvení a tuhnutí plic.

##### Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD)

Systémová sklerodermie (SSc), známá také jako skleroderma, je vzácné chronické autoimunitní onemocnění, které postihuje pojivové tkáně mnoha částí těla. Systémová sklerodermie způsobuje fibrózu (zjizvení a ztuhnutí) kůže a jiných vnitřních orgánů, jako jsou plíce. Pokud fibróza napadne plíce, říká se jí intersticiální plicní onemocnění (ILD), a takový stav se nazývá SSc-ILD. Fibróza plic snižuje schopnost převádět kyslík do krevního oběhu a omezuje schopnost dýchat. Přípravek Ofev pomáhá snižovat rozsah dalšího zjizvování a tuhnutí plic.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ofev užívat

### Neužívejte přípravek Ofev

- jestliže jste těhotná,
- jestliže jste alergický(á) na nintedanib, arašidy nebo sóju nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ofev se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s játry,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s ledvinami, nebo pokud Vám bylo zjištěno zvýšené množství bílkoviny v moči,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s krvácením,
- jestliže užíváte léčivé přípravky k ředění krve (jako je warfarin, fenprokumon nebo heparin) k prevenci tvorby krevních sraženin,
- jestliže užíváte pirfenidon, protože se tím může zvýšit riziko průjmu, pocitu na zvracení, zvracení a problémů s játry,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy se srdcem (například srdeční příhodu),
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) operaci. Nintedanib může ovlivnit způsob, jak se hojí rány. Léčba přípravkem Ofev proto obvykle bude na určitou dobu přerušena v případě, že máte být operován(a). Lékař rozhodne o tom, kdy bude léčba tímto přípravkem obnovena.
- pokud máte vysoký krevní tlak,
- pokud máte neobvykle vysoký krevní tlak v krevních cévách plic (plicní hypertenze),
- pokud máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlinu ve stěně cévy.

Na základě těchto informací může lékař provést některé krevní testy, například zkontrolovat funkci jater. Lékař s Vámi výsledky těchto testů prodiskutuje a rozhodne, zda můžete dostat přípravek Ofev.

Během užívání tohoto přípravku svého lékaře okamžitě informujte:

- jestliže dostanete průjem. Je důležité průjem včas léčit (viz bod 4);
- jestliže zvracíte nebo trpíte nevolností (pocit na zvracení);
- jestliže se u Vás objeví neobjasněné příznaky, jako je zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka), tmavá nebo hnědá moč (barvy čaje), bolest v pravé horní části břicha, budete krvácet častěji než obvykle či se Vám budou snadněji tvořit podlitiny nebo se budete cítit unaven(a); mohlo by se jednat o příznaky závažných problémů s játry;
- jestliže pociťujete silnou bolest břicha, máte horečku, zimnici, trpíte nevolností, zvracíte nebo máte napnuté břicho nebo se cítíte nafouklý(á), protože to by mohly být příznaky proděravění stěny trávicího traktu („gastrointestinální perforace“). Rovněž informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) žaludeční vředy nebo divertikulární nemoc (tvorba výrůstků v tlustém střevě) nebo jste souběžně léčen(a) protizánětlivými léky (nesteroidní přípravky, slouží k úlevě od bolesti a otoku) nebo steroidy (používají se proti zánětům a alergiím), protože tím se může toto riziko zvýšit;
- jestliže máte kombinaci silné bolesti nebo křečí v břiše, červené krve ve stolici nebo průjmu, protože to by mohly být příznaky zánětu střeva způsobeného nedostatečným krevním zásobením;
- jestliže pociťujete bolest v končetině, nebo ji máte oteklou, zarudlou či teplou, protože to by mohly být příznaky krevní sraženiny v jedné z žil (druh krevní cévy);
- jestliže pociťujete tlak nebo bolest na hrudi, obvykle na levé straně těla, bolest šije, čelisti, ramene nebo paže, rychlý srdeční tep, dušnost, pocit na zvracení nebo zvracení, protože to by mohly být příznaky srdeční příhody (infarktu);
- jestliže máte velké krvácení;
- jestliže se u Vás vyskytnou podlitiny, krvácení, horečka, únava a zmatenost. Může se jednat o známky poškození krevních cév známé jako trombotická mikroangiopatie (TMA);
- jestliže se u Vás vyskytnou příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým

krvním tlakem nebo bez něj. Mohly by to být příznaky onemocnění mozku zvaného syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie (PRES).

### **Děti a dospívající**

Děti a dospívající do 18 let věku nesmějí přípravek Ofev užívat.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Ofev**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a přípravků, které jste získal(a) bez lékařského předpisu.

Přípravek Ofev se může vzájemně ovlivňovat s některými jinými léčivými přípravky. Následující přípravky mohou zvyšovat hladiny nintedanibu v krvi a tak mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4):

- léčivý přípravek používaný k léčbě plísňových infekcí (ketokonazol)
- léčivý přípravek používaný k léčbě bakteriálních infekcí (erythromycin)
- léčivý přípravek, který ovlivňuje imunitní systém (cyklosporin)

Následující léčivé přípravky mohou snižovat hladiny nintedanibu v krvi, a tak mohou snižovat účinnost přípravku Ofev:

- antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy (rifampicin)
- léčivé přípravky používané k léčbě záchvatů křečí (karbamazepin, fenytoin)
- rostlinný přípravek k léčbě deprese (třezalka tečkovaná)

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

#### Těhotenství

Neužívejte tento přípravek během těhotenství, neboť může poškodit Vaše nenarozené dítě a způsobovat vrozené vady.

Než zahájíte léčbu přípravkem Ofev, musíte podstoupit těhotenský test, aby bylo jisté, že nejste těhotná. Poradte se se svým lékařem.

#### Antikoncepce

- Ženy, které mohou otěhotnět, musí v době, kdy začnou užívat přípravek Ofev, během užívání přípravku Ofev a nejméně 3 měsíce po ukončení léčby používat vysoce účinnou metodu antikoncepce, aby předešly otěhotnění.
- O pro Vás nejvhodnějších metodách antikoncepce se poraďte se svým lékařem.
- Zvracení a/nebo průjem či jiné stavy postihující trávicí soustavu mohou mít vliv na vstřebávání hormonálních antikoncepčních přípravků užívaných ústy, jako jsou antikoncepční pilulky, a mohou snížit jejich účinnost. Z toho důvodu je třeba, abyste se s lékařem poradila o jiné možné vhodné metodě antikoncepce, pokud se u Vás zmíněné stavy vyskytnou.
- Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka v případě, že během léčby přípravkem Ofev otěhotníte nebo se budete domnívat, že jste těhotná.

#### Kojení

Během léčby přípravkem Ofev nekojte, protože existuje určité riziko poškození kojeného dítěte.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Ofev může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže se necítíte dobře, neměl(a) byste řídit ani obsluhovat stroje.

### **Přípravek Ofev obsahuje sójový lecithin**

Jestliže jste alergický(á) na sóju nebo arašidy, tento lék neužívejte (viz bod 2).

### 3. Jak se přípravek Ofev užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tobolky užíjte dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin každý den přibližně ve stejnou dobu, například jednu tobolku ráno a jednu tobolku večer. To zajistí, že se v krevním oběhu udržuje stálé množství nintedanibu. Tobolky spolkněte celé s vodou, tobolky nežvýkejte. Doporučuje se, abyste tobolky užíval(a) s jídlem, tedy během nebo těsně před nebo po jídle. Tobolku neotevírejte ani nedrťte (viz bod 5).

#### Dospělí

Doporučená dávka je jedna 100mg tobolka dvakrát denně (celkem 200 mg denně). Neužívejte víc než doporučenou dávku dvě 100mg tobolky přípravku Ofev denně.

Jestliže doporučenou dávku dvou 100mg tobolek přípravku Ofev denně netolerujete (viz možné nežádoucí účinky v bodě 4), lékař Vás může instruovat, abyste přípravek přestal(a) užívat. Sám (sama) dávku nesnižujte ani léčbu neukončujte bez předchozí konzultace s lékařem.

#### Jestliže jste užil(a) více přípravku Ofev, než jste měl(a)

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

#### Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ofev

Jestliže jste zapomněl(a) užít předchozí dávku, neužívejte dvě tobolky najednou. Další dávku přípravku Ofev užíjte dle plánu v další plánovanou dobu doporučenou lékařem nebo lékárníkem.

#### Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ofev

Nepřerušujte užívání přípravku Ofev bez toho, aniž byste se nejprve poradil(a) s lékařem. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) každý den po celou dobu, kdy Vám jej lékař předepisuje.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Musíte být obzvlášť obezřetný(á) v případě, že se u Vás v průběhu léčby přípravkem Ofev objeví následující nežádoucí účinky:

#### **Průjem** (velmi časté, může postihnout více než 1 z 10 lidí):

Průjem může vést k dehydrataci: ke ztrátě tekutin a důležitých solí (elektrolyty jako je sodík nebo draslík) z těla. Při prvních příznacích průjmu pijte velká množství vody a okamžitě kontaktujte svého lékaře. Co nejdříve začněte užívat vhodnou léčbu průjmu, například loperamid.

#### **Během léčby tímto přípravkem byly pozorovány tyto další nežádoucí účinky.**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

#### Idiopatická plicní fibróza (IPF)

*Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)*

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Abnormální výsledky jaterních testů

*Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)*

- Zvracení
- Ztráta chuti k jídlu
- Pokles tělesné hmotnosti
- Krvácení
- Vyrážka
- Bolest hlavy

*Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)*

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Zánět tlustého střeva
- Závažné problémy s játry
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Svědění
- Srdeční příhoda (infarkt)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)

*Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*

- Selhání ledvin
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)
- Onemocnění mozku s příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj (syndrom posteriorní reverzibilní encefalopatie)

#### Jiná chronická fibrotizující intersticiální plicní onemocnění (ILD) s progresivním fenotypem

*Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)*

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Zvracení
- Ztráta chuti k jídlu
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Abnormální výsledky jaterních testů

*Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)*

- Pokles tělesné hmotnosti
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Krvácení
- Závažné problémy s játry
- Vyrážka
- Bolest hlavy

*Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)*

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Zánět tlustého střeva
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Svědění
- Srdeční příhoda (infarkt)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)

*Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*

- Selhání ledvin

- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)
- Onemocnění mozku s příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj (syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie)

#### Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD)

*Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)*

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Zvracení
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Abnormální výsledky jaterních testů

*Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)*

- Krvácení
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Ztráta chuti k jídlu
- Pokles tělesné hmotnosti
- Bolest hlavy

*Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)*

- Zánět tlustého střeva
- Závažné problémy s játry
- Selhání ledvin
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Vyrážka
- Svědění

*Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*

- Srdeční příhoda (infarkt)
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)
- Onemocnění mozku s příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj (syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie)

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Ofev uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte přípravek Ofev při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že blistr, ve kterém jsou tobolky umístěny, je otevřený nebo je tobolka poničená.  
Pokud se dostanete do kontaktu s obsahem tobolky, okamžitě si umyjte ruce velkým množstvím vody (viz bod 3).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Ofev obsahuje**

- Léčivou látkou je nintedanibum. Jedna tobolka obsahuje nintedanibum 100 mg (ve formě nintedanibi esilas).
- Pomocnými látkami jsou:  
Obsah tobolky: Triacylglyceroly se středním řetězcem, tvrdý tuk, sójový lecithin (E 322) (viz bod 2)  
Obal tobolky: Želatina, glycerol 85%, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172)

### **Jak přípravek Ofev vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Ofev 100 mg tobolky jsou neprůhledné, oválné, měkké želatinové tobolky broskvové barvy (přibl. 16 x 6 mm) s označením na jedné straně - symbolem společnosti Boehringer Ingelheim a číslicí „100“.

K dispozici jsou dvě velikosti balení přípravku Ofev 100 mg tobolky:

- 30 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových hliníkových blistrech
- 60 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových hliníkových blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paříž  
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 5 2595942

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Danmark

Norwegian branch

Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Ofev 150 mg měkké tobolky** nintedanibum

**Přečtěte si pozorně celou tuto příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Ofev a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ofev užívat
3. Jak se přípravek Ofev užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Ofev uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Ofev a k čemu se používá**

Přípravek Ofev obsahuje léčivou látku nintedanib, což je lék, který patří do třídy takzvaných inhibitorů tyrozinkináz a používá se k léčbě idiopatické plicní fibrózy (IPF), jiných chronických fibrotizujících intersticiálních plicních onemocnění (ILD) s progresivním fenotypem a systémové sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD) u dospělých.

##### Idiopatická plicní fibróza (IPF)

IPF je stav, při kterém tkáň v plicích v průběhu času zbytnuje, tuhne a jizví se. Zjizvení následně omezuje schopnost přenášet kyslík z plic do krevního oběhu a začne být obtížné zhluboka dýchat. Přípravek Ofev pomáhá omezit další jizvení a tuhnutí plic.

##### Jiná chronická fibrotizující intersticiální plicní onemocnění (ILD) s progresivním fenotypem

Kromě IPF existují i další onemocnění, při kterých tkáň v plicích časem zbytnuje, tuhne a jizví se (plicní fibróza), a která se stále zhoršují (progresivní fenotyp). Příkladem těchto onemocnění je hypersenzitivní pneumonitida, autoimunitní ILD (např. ILD při revmatoidní artritidě), idiopatická nespecifická intersticiální pneumonie, neklasifikovatelná idiopatická intersticiální pneumonie a další ILD. Přípravek Ofev pomáhá omezit další jizvení a tuhnutí plic.

##### Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD)

Systémová sklerodermie (SSc), známá také jako skleroderma, je vzácné chronické autoimunitní onemocnění, které postihuje pojivové tkáně mnoha částí těla. Systémová sklerodermie způsobuje fibrózu (zjizvení a ztuhnutí) kůže a jiných vnitřních orgánů, jako jsou plíce. Pokud fibróza napadne plíce, říká se jí intersticiální plicní onemocnění (ILD), a takový stav se nazývá SSc-ILD. Fibróza plic snižuje schopnost převádět kyslík do krevního oběhu a omezuje schopnost dýchat. Přípravek Ofev pomáhá snižovat rozsah dalšího zjizvování a tuhnutí plic.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Ofev užívat

### Neužívejte přípravek Ofev

- jestliže jste těhotná,
- jestliže jste alergický(á) na nintedanib, arašidy nebo sóju nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

### Upozornění a opatření

Před užitím přípravku Ofev se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem:

- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s játry,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s ledvinami, nebo pokud Vám bylo zjištěno zvýšené množství bílkoviny v moči,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy s krvácením,
- jestliže užíváte léčivé přípravky k ředění krve (jako je warfarin, fenprokumon nebo heparin) k prevenci tvorby krevních sraženin,
- jestliže užíváte pirfenidon, protože se tím může zvýšit riziko průjmu, zvracení, pocitu na zvracení a problémů s játry,
- jestliže máte nebo jste měl(a) problémy se srdcem (například srdeční příhodu),
- jestliže jste v nedávné době podstoupil(a) operaci. Nintedanib může ovlivnit způsob, jak se hojí rány. Léčba přípravkem Ofev proto obvykle bude na určitou dobu přerušena v případě, že máte být operován(a). Lékař rozhodne o tom, kdy bude léčba tímto přípravkem obnovena.
- pokud máte vysoký krevní tlak,
- pokud máte neobvykle vysoký krevní tlak v krevních cévách plic (plicní hypertenze),
- pokud máte nebo jste měl(a) aneurysma (výduť, rozšíření a oslabení stěny cévy) nebo trhlinu ve stěně cévy.

Na základě těchto informací může lékař provést některé krevní testy, například zkontrolovat funkci jater. Lékař s Vámi výsledky těchto testů prodiskutuje a rozhodne, zda můžete dostat přípravek Ofev.

Během užívání tohoto přípravku svého lékaře okamžitě informujte:

- jestliže dostanete průjem. Je důležité průjem včas léčit (viz bod 4);
- jestliže zvracíte nebo trpíte nevolností (pocit na zvracení);
- jestliže se u Vás objeví neobjasněné příznaky, jako je zežloutnutí kůže nebo očního bělma (žloutenka), tmavá nebo hnědá moč (barvy čaje), bolest v pravé horní části břicha, budete krvácet častěji než obvykle či se Vám budou snadněji tvořit podlitiny nebo se budete cítit unaven(a); mohlo by se jednat o příznaky závažných problémů s játry;
- jestliže pociťujete silnou bolest břicha, máte horečku, zimnici, trpíte nevolností, zvracíte nebo máte napnuté břicho nebo se cítíte nafouklý(á), protože to by mohly být příznaky proděravění stěny trávicího traktu („gastrointestinální perforace“). Rovněž informujte svého lékaře, pokud jste v minulosti měl(a) žaludeční vředy nebo divertikulární nemoc (tvorba výrůstků v tlustém střevě) nebo jste souběžně léčen(a) protizánětlivými léky (nesteroidní přípravky, slouží k úlevě od bolesti a otoku) nebo steroidy (používají se proti zánětům a alergiím), protože tím se může toto riziko zvýšit;
- jestliže máte kombinaci silné bolesti nebo křečí v břiše, červené krve ve stolici nebo průjmu, protože to by mohly být příznaky zánětu střeva způsobeného nedostatečným krevním zásobením;
- jestliže pociťujete bolest v končetině, nebo ji máte oteklou, zarudlou či teplou, protože to by mohly být příznaky krevní sraženiny v jedné z žil (druh krevní cévy);
- jestliže pociťujete tlak nebo bolest na hrudi, obvykle na levé straně těla, bolest šije, čelisti, ramene nebo paže, rychlý srdeční tep, dušnost, pocit na zvracení nebo zvracení, protože to by mohly být příznaky srdeční příhody (infarktu);
- jestliže máte velké krvácení;
- jestliže se u Vás vyskytnou podlitiny, krvácení, horečka, únava a zmatenost. Může se jednat o známky poškození krevních cév známé jako trombotická mikroangiopatie (TMA);
- jestliže se u Vás vyskytnou příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým

krvním tlakem nebo bez něj. Mohly by to být příznaky onemocnění mozku zvaného syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie(PRES).

### **Děti a dospívající**

Děti a dospívající do 18 let věku nesmějí přípravek Ofev užívat.

### **Další léčivé přípravky a přípravek Ofev**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, včetně rostlinných přípravků a přípravků, které jste získal(a) bez lékařského předpisu.

Přípravek Ofev se může vzájemně ovlivňovat s některými jinými léčivými přípravky. Následující přípravky mohou zvyšovat hladiny nintedanibu v krvi a tak mohou zvyšovat riziko nežádoucích účinků (viz bod 4):

- léčivý přípravek používaný k léčbě plísňových infekcí (ketokonazol)
- léčivý přípravek používaný k léčbě bakteriálních infekcí (erytromycin)
- léčivý přípravek, který ovlivňuje imunitní systém (cyklosporin)

Následující léčivé přípravky mohou snižovat hladiny nintedanibu v krvi, a tak mohou snižovat účinnost přípravku Ofev:

- antibiotikum používané k léčbě tuberkulózy (rifampicin)
- léčivé přípravky používané k léčbě záchvatů křečí (karbamazepin, fenytoin)
- rostlinný přípravek k léčbě deprese (třezalka tečkovaná)

### **Těhotenství a kojení**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

#### Těhotenství

Neužívejte tento přípravek během těhotenství, neboť může poškodit ještě nenarozené dítě a způsobovat vrozené vady.

Než zahájíte léčbu přípravkem Ofev, musíte podstoupit těhotenský test, aby bylo jisté, že nejste těhotná. Poradte se se svým lékařem.

#### Antikoncepce

- Ženy, které mohou otěhotnět, musí v době, kdy začnou užívat přípravek Ofev, během užívání přípravku Ofev a nejméně 3 měsíce po ukončení léčby používat vysoce účinnou metodu antikoncepce, aby předešly otěhotnění.
- O pro Vás nejvhodnějších metodách antikoncepce se poraďte se svým lékařem.
- Zvracení a/nebo průjem či jiné stavy postihující trávicí soustavu mohou mít vliv na vstřebávání hormonálních antikoncepčních přípravků užívaných ústy, jako jsou antikoncepční pilulky, a mohou snížit jejich účinnost. Z toho důvodu je třeba, abyste se s lékařem poradila o jiné možné vhodné metodě antikoncepce, pokud se u Vás zmíněné stavy vyskytnou.
- Okamžitě informujte svého lékaře nebo lékárníka v případě, že během léčby přípravkem Ofev otěhotníte nebo se budete domnívat, že jste těhotná.

#### Kojení

Během léčby přípravkem Ofev nekojte, protože existuje určité riziko poškození kojeného dítěte.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Přípravek Ofev může mít mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Jestliže se necítíte dobře, neměl(a) byste řídit ani obsluhovat stroje.

### **Přípravek Ofev obsahuje sójový lecithin**

Jestliže jste alergický(á) na sóju nebo arašidy, tento lék neužívejte (viz bod 2).

### 3. Jak se přípravek Ofev užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Tobolky užíjte dvakrát denně s odstupem přibližně 12 hodin každý den přibližně ve stejnou dobu, například jednu tobolku ráno a jednu tobolku večer. To zajistí, že se v krevním oběhu udržuje stále množství nintedanibu. Tobolky spolkněte celé s vodou, tobolky nežvýkejte. Doporučuje se, abyste tobolky užíval(a) s jídlem, tedy během nebo těsně před nebo po jídle. Tobolku neotevírejte ani nedrťte (viz bod 5).

#### **Dospělí**

Doporučená dávka je jedna 150mg tobolka dvakrát denně (celkem 300 mg denně).

Neužívejte víc než doporučenou dávku dvě 150mg tobolky přípravku Ofev denně.

Jestliže doporučenou dávku dvou 150mg tobolek přípravku Ofev denně netolerujete (viz možné nežádoucí účinky v bodě 4), lékař Vám může denní dávku přípravku Ofev snížit. Sám (sama) dávku nesnižujte ani léčbu neukončujte bez předchozí konzultace s lékařem.

Lékař Vám může doporučenou dávku snížit na dvakrát 100 mg denně (celkem 200 mg denně). V takovém případě Vám lékař k léčbě předepíše přípravek Ofev 100 mg tobolky. Neužívejte víc než doporučenou dávku dvou 100 mg tobolek přípravku Ofev denně, pokud Vám byla denní dávka snížena na 200 mg denně.

#### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Ofev, než jste měl(a)**

Okamžitě kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka.

#### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Ofev**

Jestliže jste zapomněl(a) užít předchozí dávku, neužívejte dvě tobolky najednou. Další dávku přípravku Ofev užíjte dle plánu v další plánovanou dobu doporučenou lékařem nebo lékárníkem.

#### **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Ofev**

Nepřerušujte užívání přípravku Ofev bez toho, aniž byste se nejprve poradil(a) s lékařem. Je důležité, abyste tento přípravek užíval(a) každý den po celou dobu, kdy Vám jej lékař předepisuje.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Musíte být obzvlášť obezřetný(á) v případě, že se u Vás v průběhu léčby přípravkem Ofev objeví následující nežádoucí účinky:

***Průjem*** (velmi časté, může postihnout více než 1 z 10 lidí):

Průjem může vést k dehydrataci: ke ztrátě tekutin a důležitých solí (elektrolyty jako je sodík nebo draslík) z těla. Při prvních příznacích průjmu pijte velká množství vody a okamžitě kontaktujte svého lékaře. Co nejdříve začněte užívat vhodnou léčbu průjmu, například loperamid.

**Během léčby tímto přípravkem byly pozorovány tyto další nežádoucí účinky.**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři.

### Idiopatická plicní fibróza (IPF)

*Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)*

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Abnormální výsledky jaterních testů.

*Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)*

- Zvracení
- Ztráta chuti k jídlu
- Pokles tělesné hmotnosti
- Krvácení
- Vyrážka
- Bolest hlavy

*Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)*

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Zánět tlustého střeva
- Závažné problémy s játry
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Svědění
- Srdeční příhoda (infarkt)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)

*Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*

- Selhání ledvin
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)
- Onemocnění mozku s příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj (syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie)

### Jiná chronická fibrotizující intersticiální plicní onemocnění (ILD) s progresivním fenotypem

*Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)*

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Zvracení
- Ztráta chuti k jídlu
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Abnormální výsledky jaterních testů

*Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)*

- Pokles tělesné hmotnosti
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Krvácení
- Závažné problémy s játry
- Vyrážka
- Bolest hlavy

*Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)*

- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Zánět tlustého střeva
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Svědění

- Srdeční příhoda (infarkt)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)

*Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*

- Selhání ledvin
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)
- Onemocnění mozku s příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj (syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie)

#### Systémová sklerodermie s přidruženým intersticiálním plicním onemocněním (SSc-ILD)

*Velmi časté nežádoucí účinky (mohou postihnout více než 1 z 10 lidí)*

- Nevolnost (pocit na zvracení)
- Zvracení
- Bolest ve spodní části těla (břicho)
- Abnormální výsledky jaterních testů

*Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 z 10 lidí)*

- Krvácení
- Vysoký krevní tlak (hypertenze)
- Ztráta chuti k jídlu
- Pokles tělesné hmotnosti
- Bolest hlavy

*Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 ze 100 lidí)*

- Zánět tlustého střeva
- Závažné problémy s játry
- Selhání ledvin
- Nízký počet krevních destiček (trombocytopenie)
- Vyrážka
- Svědění

*Není známo (z dostupných údajů nelze určit)*

- Srdeční příhoda (infarkt)
- Zánět slinivky břišní (pankreatitida)
- Žloutenka, tedy žlutá barva kůže a očního bělma způsobená vysokými hladinami bilirubinu
- Rozšíření a oslabení stěny cévy nebo trhlina ve stěně cévy (aneurysmata a arteriální disekce)
- Vypadávání vlasů (alopecie)
- Zvýšené množství bílkoviny v moči (proteinurie)
- Onemocnění mozku s příznaky, jako jsou bolest hlavy, změny vidění, zmatenost, záchvat (křeče) nebo jiné neurologické poruchy, jako je slabost horní nebo dolní končetiny, s vysokým krevním tlakem nebo bez něj (syndrom reverzibilní posteriorní encefalopatie)

#### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Ofev uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a blistru. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte přípravek Ofev při teplotě do 25 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že blister, ve kterém jsou tobolky umístěny, je otevřený nebo je tobolka poničená.

Pokud se dostanete do kontaktu s obsahem tobolky, okamžitě si umyjte ruce velkým množstvím vody (viz bod 3).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Ofev obsahuje**

- Léčivou látkou je nintedanibum. Jedna tobolka obsahuje nintedanibum 150 mg (ve formě nintedanibi esilas).
- Pomocnými látkami jsou:  
Obsah tobolky: Triacylglyceroly se středním řetězcem, tvrdý tuk, sójový lecithin (E 322) (viz bod 2)  
Obal tobolky: Želatina, glycerol 85%, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172)

### **Jak přípravek Ofev vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Ofev 150 mg tobolky jsou neprůhledné, oválné, měkké želatinové tobolky hnědé barvy (přibl. 18 x 7 mm) s označením na jedné straně - symbolem společnosti Boehringer Ingelheim a číslicí „150“.

K dispozici jsou dvě velikosti balení přípravku Ofev 150 mg tobolky:

- 30 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových hliníkových blistrech
- 60 x 1 měkká tobolka v perforovaných jednodávkových hliníkových blistrech

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

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

### **Výrobce**

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 Avenue de France  
75013 Paříž  
Francie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 5 2595942

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -  
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 89 00

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

**Norge**

Boehringer Ingelheim Danmark

Norwegian branch

Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-7870

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala București

Tel: +40 21 302 2800

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.