

Ofev-valmisteen (nintedanibi) riskienhallintasuunnitelman yhteenveto

Tämä on Ofev-valmisteen riskienhallintasuunnitelman yhteenveto, jossa esitetään toimenpiteet, joilla varmistetaan, että Ofevia käytetään mahdollisimman turvallisesti. Lisätietoa riskienhallintasuunnitelmien yhteenvedoista, ks. [tämä](#).

Tätä riskienhallintasuunnitelman yhteenvetoa on luettava yhdessä Ofevin EPAR-yhteenvedon ja tuotetietojen kanssa, jotka ovat saatavilla [Ofevin EPAR-sivulla](#).

Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Ofev on tarkoitettu aikuisille idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon. Idiopaattinen keuhkofibroosi on pitkäaikainen keuhkosairaus, joka aiheuttaa etenevää kollageenin ja sidekudoksen muodostumista keuhkoihin. Tämän seurauksena keuhkot eivät pysty toimimaan normaalisti, mikä vähentää hapen siirtymistä ilmasta vereen. Idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla esiintyy pitkittynyttä yskää ja hengenahdistusta, joka pahenee ajan myötä.

Vuosina 1984–1998 idiopaattista keuhkofibroosia sairasti Euroopan maissa 1–24 henkilöä 100 000:sta. Idiopaattisen keuhkofibroosin todennäköisyys suurenee iän myötä ja on suurempi miehillä kuin naisilla. Idiopaattisen keuhkofibroosin riski saattaa olla suurempi henkilöillä, jotka tupakoivat tai joilla on ruokatorven refluksitauti (mahan hapan sisältö nousee ruokatorveen). Idiopaattisen keuhkofibroosin riski voi olla suurentunut myös henkilöillä, jotka ovat altistuneet usein pölylle (joka on peräisin esimerkiksi metallista, puusta, kivistä, maaperästä tai eläimistä).

Yhteenveto hoidon hyödyistä

Ofevin vaikuttava aine nintedanibi estää tyrosiinikinaasientsyymien toimintaa. Nämä entsyymit vaikuttavat prosesseihin, jotka aiheuttavat idiopaattisessa keuhkofibroosissa ilmenevän sidekudoksen muodostumisen.

Ofevia verrattiin lumelääkkeeseen kahdessa päätutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 1 066 idiopaattista keuhkofibroosia sairastavaa potilasta. Kummassakin tutkimuksessa tehon päämittana oli potilaiden keuhkojen toiminnan heikkeneminen yhden hoitovuoden aikana. Tätä mitattiin nopealla vitaalikapasiteetilla (FVC). FVC on suurin määrä ilmaa, jonka potilas pystyy hengittämään ulos syvän sisäänhengityksen jälkeen, ja tämä arvo pienenee sairauden pahentuessa.

Kummassakin tutkimuksessa FVC-arvo laski Ofevia käyttävillä potilailla vähemmän kuin lumelääkettä käyttävillä potilailla, eli Ofev hidasti taudin pahenemista. Potilaiden keskimääräinen FVC-arvo ennen hoitoa oli 2 600–2 700 millilitraa (ml). Ensimmäisessä tutkimuksessa FVC-arvo laski yhdessä vuodessa keskimäärin 115 ml potilailla, jotka käyttivät Ofevia, ja 240 ml potilailla, jotka käyttivät lumelääkettä. Toisessa tutkimuksessa keskimääräinen lasku oli 114 ml Ofev-ryhmässä ja 207 ml lumeryhmässä. Kahden päätutkimuksen tulosten lisäanalyysi, jossa otettiin huomioon se, että osa potilaista lopetti hoidon, vahvisti, että Ofevista oli enemmän hyötyä kuin lumelääkkeestä, joskaan ero FVC-arvossa Ofev- ja lumelääkeryhmän välillä ei ollut niin selvä.

Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Ofevin käytöstä on toistaiseksi vähän kokemusta raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, maksan vajaatoimintaa ja vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, potilailla, joilla on paranevia haavoja, mustaihoisilla potilailla ja täysiannoksista veren hyytymistä estävää lääkitystä käyttävillä potilailla. Ei ole kuitenkaan mitään näyttöä, joka viittaisi siihen, että Ofev ei ole turvallinen eikä tehokas näillä potilailla. Myös Ofevin ja pirfenidonin (toinen idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon käytettävä lääke, jota markkinoidaan EU:ssa nimellä Esbriet) samanaikaisesta käytöstä on rajallisesti kokemusta. Ofevin vaikutusta hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden tehoon ja turvallisuuteen ei tunneta.

Yhteenveto turvallisuustiedoista

Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Ripuli	Kahdessa päätutkimuksessa ripulia esiintyi enemmän Ofev-hoitoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla (62 %:lla ja vastaavasti 18 %:lla). Useimmilla potilailla ripuli oli lievä tai keskivaikea.	Ripulin hoito on aloitettava heti ensimerkkien ilmaannuttua. Potilaalle on annettava tarpeen mukaan ripulilääkettä ja myös nesteytystä (suun kautta ja/tai laskimoon tarvittaessa) nestehukan ehkäisyä tai hoitoa varten. Jos potilaalla on vaikea ripuli, Ofev-annosta on ehkä pienennettävä ja/tai hoito on keskeytettävä. Ofev-annoksen pienentämistä koskevat suositukset on ilmoitettu valmisteyhteenvedossa.
Maksan vajaatoimintaan viittaavat verikoetulokset (maksasentsyymi- ja bilirubiiniarvojen kohoaminen)	Kahdessa päätutkimuksessa maksan vajaatoimintaan viittaavia verikoetuloksia esiintyi enemmän Ofev-hoitoa saaneilla potilailla kuin lumelääkettä saaneilla (14 %:lla ja vastaavasti 3 %:lla). Useimmissa tapauksissa tulokset eivät olleet vakava ongelma. Useimmilla potilailla verikoearvot normalisoituivat, eikä pysyvää maksavauriota kehittynyt.	Maksaentsyymi- ja bilirubiiniarvot on tutkittava ennen Ofev-hoidon aloittamista, ja arvoja on seurattava määräajoin hoidon aikana. Jos arvot kohoavat merkittävästi, Ofev-annoksen pienentämistä, hoidon keskeyttämistä ja/tai hoidon lopettamista pysyvästi on harkittava. Ofev-annoksen pienentämistä koskevat suositukset on ilmoitettu valmisteyhteenvedossa.

Tärkeät mahdolliset riskit

Riski	Mitä tiedetään
Laskimoveritulpat (tromboemboliset laskimotapahtumat)	Endoteelikasvutekijäreseptoreita (VEGFR) estävien lääkkeiden käytön yhteydessä syöpäpotilailla on ilmoitettu vaikutuksena tromboembolisia laskimotapahtumia. Myös Ofev estää VEGF-reseptoreita, joten tromboembolisten laskimotapahtumien riskiä ei voida sulkea pois. Kahdessa Ofevia koskevassa päätutkimuksessa tromboembolisia laskimotapahtumia esiintyi 1,2 %:lla lumetta saaneista potilaista ja 1,1 %:lla

Riski	Mitä tiedetään
	Ofev-ryhmän potilaista.
Valtimoveritulpat (tromboemboliset valtimotapahtumat)	Kahdessa Ofev-päätutkimuksessa tromboembolisia valtimotapahtumia esiintyi 0,7 %:lla lumetta saaneista potilaista ja 2,5 %:lla Ofevia saaneista potilaista. Vaikka tromboembolisia valtimotapahtumia esiintyi enemmän Ofev-ryhmässä kuin lumeryhmässä, ilmoitettujen tapahtumien suhteellisen pienen kokonaismäärän takia on vaikea sanoa varmasti, että Ofev suurensi tromboembolisten valtimotapahtumien todennäköisyyttä.
Verenvuoto	VEGF-reseptoreita estäviin lääkkeisiin saattaa liittyä suurentunut verenvuotoriski, joten riskiä ei voida sulkea pois Ofev-hoidossa. Kahdessa Ofev-päätutkimuksessa verenvuototapahtumia esiintyi Ofev-hoitoa saaneilla potilailla enemmän kuin lumelääkettä saaneilla (10 %:lla ja vastaavasti 8 %:lla). Ero on kuitenkin pieni, joten ei voida sanoa varmasti, suurensiko Ofev potilaiden verenvuototapahtumien todennäköisyyttä. Useimmilla verenvuotopotilailla esiintyi nenäverenvuotoa ja/tai mustelmanmuodostusta.
Tiettyjen ruoansulatuskanavan elinten, kuten mahan, perforaatio (puhkeama) (maha-suolikanavan perforaatio)	Uusien verisuonten muodostusta (angiogeneesiä) estävät tai vähentävät lääkkeet saattavat aiheuttaa ruoansulatuskanavan perforaation. Myös Ofevin arvellaan vähentävän angiogeneesiä, joten perforaation riskiä ei voida sulkea pois. Kahdessa Ofev-päätutkimuksessa kahdelle Ofev-hoitoa saavalle potilaalle kehittyi ruoansulatuskanavan perforaatio. Ei voida sanoa varmuudella, suurensiko Ofev potilaiden maha-suolikanavan perforaation todennäköisyyttä. Ofev-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalle kehittyi ruoansulatuskanavan perforaatio.
Maksan vajaatoiminta	Ofev-tutkimuksissa on havaittu maksan vajaatoimintaan liittyviä tapahtumia. Päätutkimuksissa maksan vajaatoimintaan, fibroosiin tai kirroosiin (maksan arpeutumiseen) liittyviä tapahtumia ja muita maksavaurioon liittyviä vaivoja esiintyi 10 potilaalla. Lumeryhmässä näitä esiintyi 1 potilaalla. 10 tapauksesta kolmen katsottiin olevan vakavia ja 5 potilaan ilmoitettiin parantuneen. Maksan toimintakokeet on tehtävä ennen Ofev-hoidon aloittamista ja määräajoin sen jälkeen. Jos maksa-arvojen kohoamiseen liittyy maksavaurion kliinisiä oireita tai löydöksiä, kuten ihon ja silmien keltaisuutta, Ofev-hoito on lopetettava.
Kehityshäiriöt (teratogeenisuus)	Ofevia ei ole tutkittu raskaana olevilla naisilla. Ofevin ominaisuuksien perusteella hoito saattaa aiheuttaa haittavaikutuksia alkion/sikiölle. Tämä vahvistettiin ei-kliinisessä tutkimuksessa. Tästä syystä naiset eivät saa käyttää Ofevia raskauden aikana ja naisten on käytettävä riittävää ehkäisyä hoidon aikana sekä vähintään kolme kuukautta viimeisen Ofev-annoksen jälkeen.
Sydämen vajaatoiminta	Jotkin lääkkeet, jotka kuuluvat samaan lääkeryhmään kuin Ofev, saattavat aiheuttaa sydänvaivoja, kuten sydämen vajaatoimintaa tai kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (sydän ei pysty pumppaamaan riittävästi verta elimistöön). Kliinisessä Ofev-tutkimusohjelmassa sydämen vajaatoimintaa

Riski	Mitä tiedetään
	esiintyi hyvin harvalla potilaalla, eikä Ofev-hoitoa saaneiden ja lumehoitoa saaneiden potilaiden välillä ollut merkittäviä eroja.
Sydämen sähköisen toiminnan muutos (QT-ajan pidentyminen)	Joihinkin lääkkeisiin, jotka kuuluvat samaan lääkeryhmään kuin Ofev, on havaittu liittyvän QT-ajan pidentymistä. Kliinisten ja ei-kliinisten tutkimusten perusteella ei ole kuitenkaan näyttöä siitä, että Ofev-hoito suurentaa QT-ajan pidentymisen riskiä.

Puuttuvat tiedot

Riski	Mitä tiedetään
Maksan vajaatoiminta-potilaiden hoito	Kliinisistä Ofev-tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli maksan vajaatoiminta (aspartaattiaminotransferaasi- ja/tai alaniiniaminotransferaasi- ja/tai bilirubiiniarvo yli 1,5 x viitealueen yläraja). Tietojen riittämättömyyden takia ei voida arvioida kattavasti, aiheuttaako Ofev-hoito riskin maksan vajaatoimintapotilaille. Lisätietoa saadaan markkinoilletulon jälkeisistä kokemuksista.
Mustaihoisten potilaiden hoito	Kliinisistä idiopaattista keuhkofibroosia koskevista Ofev-tutkimuksista ei suljettu pois potilaita etnisen taustan perusteella. Mustaihoisten osuus kahdessa Ofev-päätutkimuksessa oli kuitenkin pieni (2 potilasta, molemmat Ofev-hoitoryhmässä). Näyttö ei viitannut siihen, että Ofevin teho tai turvallisuus olisi mustaihoisilla potilailla heikompi kuin etniseltä taustaltaan muunlaisilla potilailla. Tämän vahvistamiseen tarvitaan kuitenkin lisätietoa markkinoilletulon jälkeisistä kokemuksista.
Hoito potilailla, joilla on paranevia haavoja	Vaikutusmekanisminsa takia Ofev saattaa hidastaa haavojen paranemista. Kahdessa Ofev-päätutkimuksessa haavojen paraneminen ei ollut turvallisuusriski. Markkinoilletulon jälkeisistä kokemuksista tarvitaan kuitenkin lisätietoa, jotta tämä mahdollinen turvallisuusriski voidaan sulkea kokonaan pois.
Hoito potilailla, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta)	Kahdessa Ofev-päätutkimuksessa vain yhdellä potilaalla oli vaikea munuaisten vajaatoiminta. Tietojen riittämättömyyden takia ei voida arvioida kattavasti, aiheuttaako Ofev-hoito riskin vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Lisätietoa saadaan, kun markkinoilletulon jälkeisistä kokemuksista kerätään enemmän tietoa.
Hoito potilailla, jotka saavat täysiannoksista veren hyytymistä estävää lääkitystä	Vaikutusmekanisminsa takia Ofev saattaa suurentaa verenvuotoriskiä. Varotoimenpiteenä kahteen Ofev-päätutkimukseen osallistuvat potilaat eivät saaneet ottaa mitään veren hyytymistä estävää lääkettä. Näin ollen Ofev-hoidosta näillä potilailla ei ole tietoja. Lisätietoa saadaan, kun markkinoilletulon jälkeisistä kokemuksista kerätään enemmän tietoa.
Ofevin ja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden	Ofevin ja hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu, mutta mahdollisuuden katsotaan olevan pieni. Varotoimenpiteenä toisena ehkäisy menetelmänä on käytettävä estemenetelmää (esim. kondomia)

Riski	Mitä tiedetään
yhteisvaikutukset	raskauden ehkäisemiseksi.
Ofevin ja pirfenidonin samanaikainen käyttö	Ofevin ja pirfenidonin (toisen idiopaattisen keuhkofibroosin hoitoon käytettävän lääkkeen) samanaikaisesta käytöstä on rajallisesti tietoa. Kun 13 japanilaista potilasta käytti sekä Ofevia että pirfenidonia, elimistön pirfenidonikertymä pysyi muuttumattomana, mutta Ofev-kertymällä oli taipumus pienentyä. Merkittäviä johtopäätöksiä ei kuitenkaan voida tehdä, sillä tutkimukseen osallistui vain pieni määrä potilaita, jotka käyttivät molempia lääkkeitä vain lyhyen ajan.
Imettävien naisten hoito	Ei tiedetä, voivatko imetettävät lapset altistua Ofeville rintamaidon kautta. Prekliiniset tutkimukset osoittivat, että pieni määrä Ofevia erittyi maitoon rotilla. Riskiä ei voida tästä syystä sulkea pois. Imetys on lopetettava Ofev-hoidon ajaksi.

Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhuollon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

Valmisteyhteenveto ja pakkausseloste ovat saatavissa Fimean verkkosivujen kautta www.fimea.fi.

Tällä lääkkeellä ei ole lisätoimia riskien minimoimiseksi.

Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuden tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
Tutkimus 1199.200 – nintedanibi maksan vajaatoimintaa sairastavilla koehenkilöillä.	Arvioida nintedanibihoidon farmakokinetiikkaa (miten elimistö käsittelee nintedanibia) ja turvallisuutta maksan vajaatoimintapotilaiden hoidossa.	Puuttuvat tiedot – maksan vajaatoimintapotilaiden hoito.	Suunnitteilla	Toukokuu 2016 (ensimmäinen potilas marraskuussa 2014)
Tutkimus 1199.229 – avoin nintedanibin ja	Arvioida nintedanibin ja pirfenidonin	Puuttuvat tiedot – samanaikainen hoito	Suunnitteilla	Vuoden 2016 neljäs neljännes

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
pirfenidonin yhteisvaikutus- tutkimus idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla	farmako- kinetiikkaa idiopaattista keuhkofibroosia sairastavilla potilailla	(yhteisvaikutus) pirfenidonin kanssa		

Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Ei oleellinen.

Tämä yhteenveto on päivitetty viimeksi joulukuussa 2014.