



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-4206-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Abril de 2018

Referencia: 1-0047-0000-16892-17-7

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-16892-17-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. REPRESENTANTE EN ARGENTINA DE BOEHRINGER INGELHEIM GMBH INGELHEIM AM RHEIN, solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada OFEV / NINTEDANIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS / NINTEDANIB 100 Y 150 mg; aprobada por Certificado N° 58.013

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

**EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1°. – Autorízase a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. REPRESENTANTE EN ARGENTINA DE BOEHRINGER INGELHEIM GMBH INGELHEIM AM RHEIN,

propietaria de la Especialidad Medicinal denominada OFEV / NINTEDANIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS / NINTEDANIB 100 Y 150 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2018-13198488-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2018-13198770-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 58.013, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospecto e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-16892-17-7

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.04.27 09:22:05 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
ou=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CLUT
30718117864
Date: 2018.04.27 09:22:06 -0300



INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL

**OFEV®
NINTEDANIB
Cápsulas blandas
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**

INDUSTRIA ALEMANA

COMPOSICIÓN

Concentración 100 mg

Cada cápsula blanda contiene:

Nintedanib 100 mg (equivalente a 120,4 mg de nintedanib etanosulfonato)

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja

Gelatina, glicerol al 85 %, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, tinta de color negro

Concentración 150 mg

Cada cápsula blanda contiene:

Nintedanib 150 mg (equivalente a 180,6 mg de nintedanib etanosulfonato)

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja

Gelatina, glicerol al 85 %, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, tinta de color negro

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Agentes inhibidores de la proteína tirosina quinasa.

Código ATC: L01XE31

INDICACIÓN

Ofev® está indicado para el tratamiento en adultos de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Nintedanib es un inhibidor de la tirosina quinasa de molécula pequeña cuya acción comprende los receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) α y β , los receptores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1-3 y los receptores de factor de crecimiento



endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Nintedanib se une competitivamente al sitio de unión a ATP de estos receptores y bloquea la señalización intracelular que es crucial para la proliferación, migración y transformación de los fibroblastos, que constituyen los mecanismos esenciales de la patología de la FPI. Además, nintedanib inhibe las quinasas Flt-3 (proteína tirosina quinasa similar a Fms), Lck (proteína tirosina quinasa específica de linfocitos), Lyn (proteína tirosina quinasa Lyn) y Src (proteína tirosina quinasa proto-oncogénica Src).

Efectos farmacodinámicos

La activación de las cascadas de señalización de FGFR y PDGFR tiene una participación crucial en la proliferación y la migración de los fibroblastos/miofibroblastos pulmonares, las células características y distintivas de la patología en la fibrosis pulmonar idiopática. El potencial impacto de la inhibición del VEGFR sobre la patología de la FPI no ha sido dilucidado por completo. Se cree que, a nivel molecular, nintedanib inhibe las cascadas de señalización de FGFR y de PDGFR que median la proliferación y migración de fibroblastos pulmonares mediante la unión al sitio de unión de trifosfato de adenosina (ATP) del dominio de quinasa intracelular del receptor, e interfiere así con la activación cruzada a través de la autofosforilación de los homodímeros de los receptores. *In vitro*, los receptores objetivo son inhibidos por nintedanib en bajas concentraciones nanomolares. En fibroblastos pulmonares humanos de pacientes con FPI, nintedanib inhibió la proliferación celular estimulada por PDGF, FGF y VEGF con valores de EC₅₀ de 11 nmol/L, 5,5 nmol/L y menos de 1 nmol/L, respectivamente. En concentraciones de entre 100 y 1000 nmol/L, nintedanib también inhibió la migración de fibroblastos estimulada por PDGF, FGF y VEGF y la transformación de fibroblastos en miofibroblastos inducida por TGF-β2. Además, se cree que la actividad antiinflamatoria de nintedanib limita la estimulación fibrótica mediante la reducción de mediadores profibróticos como IL-1β y IL-6. Hasta el momento no queda claro cuál es la contribución de la actividad antiangiogénica de nintedanib a su mecanismo de acción en las enfermedades pulmonares fibróticas. En los estudios *in vivo*, se ha comprobado que nintedanib ejerce una potente actividad antifibrótica y antiinflamatoria.

ENSAYOS CLÍNICOS

La eficacia clínica de nintedanib ha sido estudiada en pacientes con FPI en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de fase 3, con idéntico diseño (INPULSIS-1 e INPULSIS-2). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 3:2 a recibir tratamiento con Ofev® 150 mg o placebo dos veces al día durante 52 semanas.

El criterio de valoración primario fue la tasa anual de disminución de la capacidad vital forzada (CVF). Los criterios de valoración secundarios clave fueron el cambio respecto del nivel basal en el puntaje total del Cuestionario Respiratorio de Saint George (*Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) a las 52 semanas y el tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la FPI.

Tasa anual de disminución de la CVF

La tasa anual de disminución de la CVF (en ml) se redujo significativamente en los pacientes que recibieron nintedanib en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El efecto del tratamiento fue concordante en ambos estudios. Véase la Tabla 1 para los resultados de los estudios en forma individual y combinados.



Tabla 1 Tasa anual de disminución de la CVF (ml) en los estudios INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos combinados - Conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Combinados	
	Placebo	Ofev® 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev® 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev® 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	204	309	219	329	423	638
Tasa ¹ (SE) de disminución a lo largo de 52 semanas, ml/año	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Comparación frente al placebo						
Diferencias, ml/año ¹		125,3		93,7		109,9
CI 95%		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
Valor p		<0,0001		0,0002		<0,0001

¹ Estimada sobre la base de un modelo de regresión de coeficientes aleatorios.

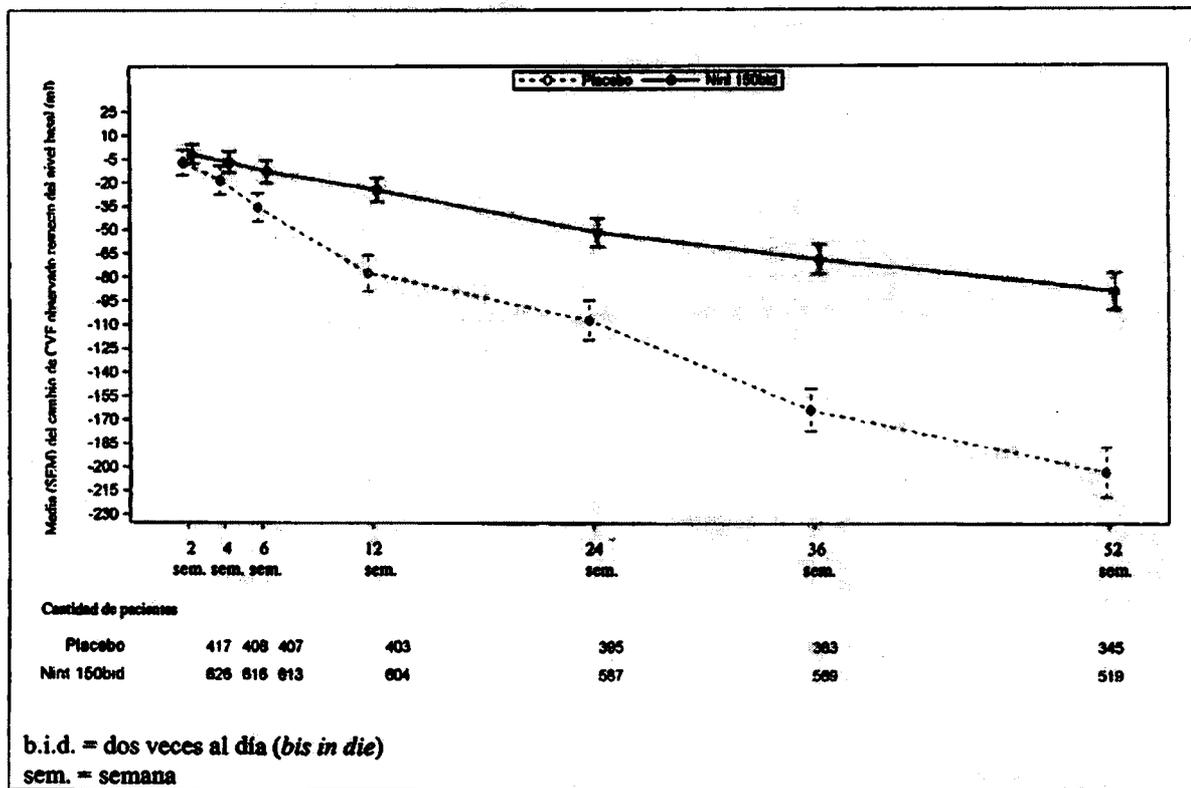
La robustez del efecto de nintedanib en la reducción de la tasa anual de disminución de la CVF fue confirmada en todos los análisis de sensibilidad preespecificados. Asimismo, se observaron efectos similares en otros criterios de valoración de la función pulmonar, p. ej., cambio respecto del nivel basal en la CVF a la semana 52 y los análisis de respondedores por CVF confirman también los efectos de nintedanib en la ralentización de la progresión de la enfermedad. Véase la Figura 1 para la evolución del cambio respecto del nivel basal a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento, sobre la base del análisis de datos combinados de los estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2.

Marcelo Carlos Ostrover
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.F. 2018-13198488-APN-DERM#ANMAT
Dirección Técnica Argentina



Figura 1

Media (SEM) del cambio respecto del nivel basal (ml) en la CVF a lo largo del tiempo observado en los estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2 combinados



Análisis de pacientes que responden en términos de CVF

En ambos estudios INPULSIS, la proporción de respondedores por CVF, definidos como pacientes con un descenso absoluto en el % de CVF pronosticado de no más del 5 % (un umbral indicativo del creciente riesgo de mortalidad en la FPI), fue significativamente más alta en el grupo de nintedanib en comparación con el grupo de placebo. Se observaron resultados similares en los análisis en los que se utilizó un umbral conservador del 10 %. Véase la Tabla 2 para los resultados de los estudios en forma individual y combinados.

Marcelo Carlos Ostrower
Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N.º. 16426
Téc. Técnico A.E.-2018-13198488-APN-DERM#ANMAT



Tabla 2

Proporción de respondedores por CVF a las 52 semanas en los estudios INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos combinados - Conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Combinados	
	Placebo	Ofev®150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev®150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev®150 mg dos veces al Día
Número de pacientes analizados	204	309	219	329	423	638
Umbral del 5 %						
Número (%) de respondedores por CVF ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparación frente al placebo						
Cociente de probabilidades (odds ratio, OR)	1,85		1,79		1,84	
CI 95%	(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)	
Valor p ²	0,0010		0,0011		<0,0001	
Umbral del 10%						
Número (%) de respondedores por CVF ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparación frente al placebo						
Cociente de probabilidades (odds ratio, OR)	1,91		1,29		1,58	
CI 95%	(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)	
Valor p ²	0,0007		0,1833		0,0007	

¹ Los pacientes respondedores son aquellos que no presentan ningún descenso absoluto mayor del 5 % o mayor del 10 % en el % de CVF pronosticado, dependiendo del umbral y con una evaluación de la CVF a las 52 semanas.

² Sobre la base de una regresión logística

Tiempo hasta la progresión (≥ 10 % descenso absoluto en el % de CVF pronosticado o muerte)

En los dos estudios INPULSIS, el riesgo de progresión se redujo en una magnitud estadísticamente significativa en los pacientes tratados con nintedanib en comparación con aquellos tratados con placebo. En el análisis combinado, el cociente de riesgos (hazard ratio)

Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico
Director Técnico Argentina



fue 0,60, lo que indicó una reducción del 40 % en el riesgo de progresión para los pacientes tratados con nintedanib en comparación con aquellos tratados con placebo; ver Tabla 3.

Tabla 3: Frecuencia de pacientes con un descenso absoluto de $\geq 10\%$ en el porcentaje de CVF pronosticado o muerte dentro de un lapso de 52 semanas y tiempo hasta la progresión en los estudios INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos combinados : grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 combinados	
	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con eventos, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparación frente al placebo ¹						
Valor p ²		0,0001		0,0054		<0,0001
Razón de riesgos ³		0,53		0,67		0,60
CI 95 %		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)

¹ Sobre la base de los datos recopilados hasta los 372 días (52 semanas + margen de 7 días).
² Sobre la base de una prueba de orden logarítmico.
³ Sobre la base de un modelo de regresión de Cox.

Cambio respecto del nivel basal en el puntaje total del SGRO a la semana 52

El puntaje total del Cuestionario Respiratorio de St. George (*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), que mide la calidad de vida relacionada con la salud (*Health-related Quality of Life*, HRQoL), se analizó a las 52 semanas. En el estudio INPULSIS-2, los pacientes que recibieron placebo tuvieron un mayor incremento respecto del nivel basal en el puntaje total del SGRQ en comparación con los pacientes que recibieron nintedanib 150 mg dos veces al día. El deterioro de la HRQoL fue menor en el grupo de nintedanib; la diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa (-2,69; CI 95 %: -4,95, -0,43; p=0,0197).

En el estudio INPULSIS-1, el incremento respecto del nivel basal en el puntaje total del SGRQ en la semana 52 fue comparable entre nintedanib y placebo (diferencia entre los grupos de tratamiento: -0,05, CI 95 %: -2,50, 2,40; p=0,9657). En el análisis combinado de los estudios INPULSIS, la media estimada del cambio entre el nivel basal y la semana 52 en el puntaje total de SGRQ fue menor en el grupo de nintedanib (3,53) que en el grupo de placebo (4,96), con una diferencia entre los grupos de tratamiento de -1,43 (CI 95 %: -3,09, 0,23; p = 0,0923). En conjunto, el efecto de nintedanib sobre la calidad de vida relacionada con la salud medida por el puntaje total de SGRQ es modesto, lo que indica un menor grado de empeoramiento en comparación con el placebo.

Tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la FPI

En el estudio INPULSIS-2, el riesgo de la primera exacerbación aguda de la FPI a lo largo de 52 semanas se redujo significativamente en los pacientes que recibieron nintedanib en

[Handwritten signature]
Carcelo, F. 2018-03-19 14:48-APN-IPERM#ANMAT
Boehringer Ingelheim
Buenos Aires, Argentina



comparación con aquellos que recibieron placebo; en el estudio INPULSIS-1, no hubo ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento. En el análisis combinado de los estudios INPULSIS, se observó un riesgo numéricamente menor de una primera exacerbación aguda en los pacientes que recibieron nintedanib en comparación con aquellos que recibieron placebo. Véase la Tabla 4 para los resultados de los estudios en forma individual y combinados.

Tabla 4 Tiempo hasta la primera exacerbación aguda a lo largo de 52 semanas sobre la base de los eventos informados por el investigador en los estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2, y sus datos combinados : grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 combinados	
	Placebo	Ofev®150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev®150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev®150 mg dos veces al día
Número de pacientes en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con eventos, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparación frente al placebo ¹						
Valor p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Razón de riesgos (HR) ³		1,15		0,38		0,64
CI 95%		(0,54;2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Sobre la base de los datos recabados hasta los 372 días (52 semanas + margen de 7 días).

² Sobre la base de una prueba de rango logarítmico.

³ Sobre la base de un modelo de regresión de Cox.

Todos los eventos adversos de exacerbación aguda de la FPI informados por el investigador fueron adjudicados por un comité de adjudicación de evaluación ciega. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad preespecificado del tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la FPI "confirmada" o "sospechada" sobre la base de los datos combinados. La frecuencia de pacientes con al menos 1 exacerbación adjudicada producida dentro de las 52 semanas fue más baja en el grupo de nintedanib (1,9 % de los pacientes) que en el grupo de placebo (5,7 % de los pacientes). El análisis del tiempo hasta los eventos de exacerbación adjudicados realizado sobre la base de los datos combinados arrojó una HR de 0,32 (CI 95 % 0,16, 0,65; p = 0,0010). Esto indica que el riesgo de tener una primera exacerbación aguda de la FPI fue más bajo de manera estadísticamente significativa en el grupo de nintedanib que en el grupo de placebo en cualquiera de los momentos de medición.

Análisis de la supervivencia

Marcelo Carlos Ostrover
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico
IF-2018-3198488-APN-DERM#ANMAT



En el análisis combinado preespecificado de los datos de supervivencia de los estudios INPULSIS, la mortalidad general a lo largo de 52 semanas fue más baja en el grupo de nintedanib (5,5 %) en comparación con el grupo de placebo (7,8 %). El análisis del tiempo hasta la muerte arrojó una HR de 0,70 (CI 95 % 0,43, 1,12; p = 0,1399). Los resultados de todos los criterios de valoración de supervivencia (como la mortalidad durante el tratamiento y la mortalidad por causas respiratorias) evidenciaron una diferencia numérica sistemática a favor de nintedanib. (ver Tabla 5)

Tabla 5: Mortalidad por cualquier causa a lo largo de 52 semanas en los estudios INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos combinados : grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Combinados	
	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con eventos, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparación frente al placebo ¹						
Valor p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Razón de riesgo (HR) ³		0,63		0,74		0,70
CI 95 %		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)
¹ Sobre la base de los datos recopilados hasta los 372 días (52 semanas + margen de 7 días).						
² Sobre la base de una prueba de orden logarítmico.						
³ Sobre la base de un modelo de regresión de Cox.						

Evidencia de aval de los resultados del estudio de fase II (1199.30) con Ofev® 150 mg dos veces al día:

El estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de búsqueda de dosis, de fase II en el que se incluyó un grupo de dosis de nintedanib de 150 mg dos veces al día aportó evidencia adicional de la eficacia.

El criterio de valoración primario, la tasa de disminución de la CVF a lo largo de 52 semanas registró su valor más bajo en la rama de nintedanib (-0,060 L/año, N=84) que en la rama de placebo (-0,190 L/año, N=83). La diferencia estimada entre los grupos de tratamiento fue 0,131 L/año (CI 95 % 0,027, 0,235). Esta diferencia entre los grupos de tratamiento alcanzó la significancia estadística nominal (p = 0,0136).

La media estimada del cambio respecto del nivel basal en el puntaje total del SGRQ a las 52 semanas fue 5,46 para el placebo, lo que indica un empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud y de -0,66 para nintedanib, lo cual indica una calidad de vida relacionada con la salud estable. La diferencia media estimada para nintedanib en comparación con el placebo fue -6,12 (CI 95 %: -10,57, -1,67; p = 0,0071).



El número de pacientes con exacerbaciones agudas de la FPI a lo largo de 52 semanas fue más bajo en el grupo de nintedanib (2,3 %, N = 86) en comparación con el grupo de placebo (13,8 %, N = 87). La tasa de riesgo (HR) estimada de nintedanib frente al placebo fue 0,16 (CI 95 % 0,04, 0,71; p = 0,0054).

Datos adicionales del estudio clínico de fase IV INJOURNEY con Ofev® 150 mg dos veces al día y agregado de pirfenidona:

Se investigó el tratamiento concomitante con nintedanib y pirfenidona en un estudio clínico abierto, aleatorizado, exploratorio de 150 mg de nintedanib dos veces al día con agregado de pirfenidona (con ajuste de dosis a 801 mg tres veces al día) en comparación con monoterapia de nintedanib 150 mg dos veces al día, en un total de 105 pacientes aleatorizados durante 12 semanas. El criterio de valoración primario fue el porcentaje de pacientes con eventos adversos gastrointestinales desde el inicio del estudio hasta la semana 12. Los eventos adversos gastrointestinales fueron frecuentes y coherentes con el perfil de seguridad establecido de cada componente. Los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea, náuseas y vómitos, los cuales fueron informados por 20 (37,7%) versus 16 (31,4%), 22 (41,5%) versus 6 (11,8%) y 15 (28,3%) versus 6 (11,8%) pacientes tratados con la combinación de pirfenidona agregado a nintedanib en comparación con la monoterapia de nintedanib, respectivamente.

La media (SE) de cambios absolutos desde el inicio en la CVF a la semana 12 fue de -13,3 (17,4) ml en los pacientes tratados con nintedanib y agregado de pirfenidona (n=48), en comparación con -40,9 (31,4) ml en los pacientes tratados con monoterapia de nintedanib (n=44).

Intervalo QT

En un estudio específico en pacientes con cáncer de células renales, se efectuaron mediciones de QT/QTc, las cuales indicaron que una dosis oral única de 200 mg de nintedanib y dosis orales múltiples de 200 mg de nintedanib administradas dos veces al día durante 15 días no conducían a una prolongación del intervalo QTcF.

Estudios en pacientes pediátricos

No se han llevado a cabo estudios clínicos en niños ni adolescentes.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de nintedanib puede considerarse lineal en relación con el tiempo (es decir, los datos de las dosis únicas pueden extrapolarse a datos de dosis múltiples). La acumulación observada tras la administración de dosis múltiples fue de 1,04 veces para concentración máxima (C_{max}) y de 1,38 veces para área bajo la curva (AUC_t). Las concentraciones valle de nintedanib se mantuvieron estables durante más de un año.

Absorción

Nintedanib alcanzó las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 2 - 4 horas después de la administración por vía oral como cápsulas de gelatina blanda en estado posprandial (rango: 0,5 - 8 horas). La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg fue 4,69 % (CI 90 %: 3,615 - 6,078) en los voluntarios sanos. La absorción y la biodisponibilidad



se ven reducidas por los efectos de los transportadores y por un grado sustancial de metabolismo de primer paso.

La proporcionalidad a la dosis se demostró a través del incremento de la exposición a nintedanib (rango de dosis de 50 - 450 mg una vez al día y de 150 - 300 mg dos veces al día). Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico se lograron dentro de un lapso de administración de una semana como máximo.

Tras la ingesta de alimentos, la exposición a nintedanib se incrementó aproximadamente un 20 % en comparación con la administración en ayunas (CI: 95,3 - 152,5 %) y la absorción fue más lenta (mediana de t_{max} ; en ayunas: 2,00 horas; en estado posprandial: 3,98 horas).

Distribución

Nintedanib sigue una cinética de disposición como mínimo bifásica. Tras la infusión intravenosa, se observó un importante volumen de distribución (V_{ss} : 1050 L, 45,0 % gCV).

El grado de unión a las proteínas de nintedanib observado *in vitro* en el plasma humano fue elevado, con una fracción ligada del 97,8 %. Se considera que la albúmina sérica es la principal proteína de unión. Nintedanib se distribuye preferentemente en el plasma, con una relación sangre:plasma de 0,869.

Metabolismo

La reacción metabólica prevalente en el caso de nintedanib es la escisión hidrolítica por esterases, que conduce a la formación de la fracción ácido libre BIBF 1202. BIBF 1202 luego es glucuronizado por las enzimas UGT (a saber, UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 y UGT 1A10), con la consecuente transformación en el BIBF 1202 glucurónido. Sólo un grado mínimo de la biotransformación de nintedanib estuvo relacionada con las vías del CYP, siendo CYP 3A4 la enzima predominante en dicho proceso. El principal metabolito dependiente de CYP no pudo ser detectado en el plasma en el estudio de absorción, distribución, metabolismo y eliminación en humanos. *In vitro*, el metabolismo dependiente de CYP representó aproximadamente un 5 %, en comparación con alrededor de un 25 % en el caso de la escisión de ésteres.

Eliminación

La depuración plasmática total tras la administración por infusión intravenosa fue elevada (CL: 1390 ml/min, 28,8 % gCV). La excreción urinaria del principio activo inalterado dentro de las 48 horas fue de aproximadamente el 0,05 % de la dosis (gCV 31,5 %) tras la administración por vía oral, y del aproximadamente el 1,4 % de la dosis (gCV 24,2 %) tras la administración por vía intravenosa; la depuración renal fue 20 ml/min (gCV 32,6 %). La principal vía de eliminación de la radioactividad relacionada con el fármaco tras la administración por vía oral de [14 C] nintedanib fue la excreción fecal/biliar (93,4 % de la dosis, gCV 2,61 %). La contribución de la excreción renal a la depuración total fue baja (0,649 % de la dosis, gCV 26,3 %). La recuperación total se consideró completa (superior al 90 %) dentro de los 4 días subsiguientes a la administración. La semivida terminal de nintedanib fue de entre 10 y 15 h (gCV % aprox. 50 %).

Relación exposición-respuesta

Los análisis de exposición-respuesta indicaron una relación pseudo E_{max} entre la exposición en el rango observado en la Fase II y III y la tasa de descenso anual de la CVF con un EC_{50} de alrededor de 3-5 ng/ml (errores estándar relativos: 54-67 %).

En lo que respecta a la seguridad, aparentemente hubo una relación débil entre la exposición plasmática a nintedanib y las evaluaciones de los niveles de ALT y/o AST. La dosis real administrada podría ser un mejor predictor del riesgo de desarrollar diarrea de cualquier intensidad, incluso aunque no se pueda descartar la exposición plasmática como un factor de riesgo determinante (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales*).

Factores intrínsecos y extrínsecos: poblaciones especiales

Las propiedades farmacocinéticas de nintedanib fueron similares en los voluntarios sanos, en los pacientes con FPI y en los pacientes oncológicos. Sobre la base de los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional y de las investigaciones descriptivas, la exposición a nintedanib no se vio influenciada por el sexo (con corrección para peso corporal), la presencia de un grado leve o moderado de insuficiencia renal (estimada por la depuración de creatinina), la presencia de metástasis hepáticas, el puntaje de estado funcional ECOG, el consumo de alcohol o el genotipo de P-gp. El análisis de farmacocinética poblacional indicó efectos moderados sobre la exposición a nintedanib dependientes de la edad, el peso corporal y raza (ver a continuación). En vista de la elevada variabilidad interindividuo de la exposición observada en los estudios clínicos, estos efectos no se consideran clínicamente relevantes. (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales*).

Edad

La exposición a nintedanib se incrementó en forma lineal en función de la edad. Los valores de $AUC_{\tau,ss}$ evidenciaron una reducción del 16 % para un paciente de 45 años de edad (percentilo 5) y se incrementaron a razón de un 13 % para un paciente de 76 años de edad (percentilo 95) respecto de un paciente con una mediana de edad de 62 años. El rango de edad cubierto por el análisis fue de 29 a 85 años; aproximadamente el 5 % de la población fue mayor de 75 años.

No se han efectuado estudios en poblaciones pediátricas.

Peso corporal

Se observó una correlación inversa entre el peso corporal y la exposición a nintedanib. Los valores de $AUC_{\tau,ss}$ se incrementaron a razón de un 25 % para un paciente de 50 kg (percentilo 5) y se redujeron a razón de un 19 % para un paciente de 100 kg (percentilo 95) respecto de un paciente con una mediana de peso de 71,5 kg.

Raza

La exposición media de la población a nintedanib fue un 33-50 % más alta en los pacientes procedentes de China, Taiwán e India y un 16% más alta en los pacientes japoneses que fue 16-22 % más baja en los pacientes de Corea, en comparación con los caucásicos (con corrección para peso corporal).

Marcelo Carlos Ostrover
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M.N. 4.221
Buenos Aires, Argentina



Los datos obtenidos a partir de sujetos de raza negra fueron muy limitados, pero se ubicaron dentro del mismo rango que aquellos de los sujetos caucásicos.

Insuficiencia hepática

En un estudio específico de fase I en el que se tomó como blanco a sujetos sanos, la exposición al nintedanib, considerando tanto la C_{max} como el AUC, fue 2,2 veces mayor en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A; IC 90% de la C_{max} : 1,3 – 3,7; IC 90% del AUC: 1,2 – 3,8) que en sujetos sanos. En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), fue 7,6 veces mayor en términos de la C_{max} (IC 90%: 4,4 – 13,2) y 8,7 veces mayor en términos del AUC (IC 90%: 5,7 – 13,1). No se estudiaron sujetos con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Tratamiento concomitante con pirfenidona

Se estudió el tratamiento concomitante de nintedanib con pirfenidona en un estudio exclusivo de farmacocinética realizado en pacientes con FPI. El grupo 1 recibió una única dosis de 150 mg de nintedanib antes y después del ajuste ascendente de la dosis a 801 mg de pirfenidona tres veces al día en estado de equilibrio dinámico. El grupo 2 recibió tratamiento con 801 mg de pirfenidona tres veces al día en estado de equilibrio dinámico y se realizó una determinación del perfil farmacocinético antes y después de, al menos, 7 días de tratamiento concomitante con 150 mg de nintedanib dos veces al día. En el grupo 1, las proporciones ajustadas de la media geométrica (intervalo de confianza (IC) del 90%) fueron 93% (57% - 151%) y 96% (70% - 131%) para la C_{max} y AUC_{0-tz} de nintedanib, respectivamente (n=12). En el grupo 2, las proporciones ajustadas de la media geométrica (IC del 90%) fueron 97% (86% - 110%) y 95% (86% - 106%) para la $C_{max,ss}$ y AUC_{τ,ss} de pirfenidona, respectivamente (n=12).

En base a estos resultados, no hay evidencia de la existencia de interacciones medicamentosas farmacocinéticas relevantes entre nintedanib y pirfenidona cuando estos fármacos se administran como tratamiento combinado.

Potencial de interacciones medicamentosas

Metabolismo

No es esperable que se produzcan interacciones medicamentosas entre nintedanib y los sustratos del CYP, los inhibidores del CYP o los inductores del CYP, ya que nintedanib, BIBF 1202 y el glucurónido BIBF 1202 no evidenciaron efectos de inhibición ni de inducción de las enzimas del CYP en los ensayos preclínicos y nintedanib no fue metabolizado en un grado relevante por las enzimas del CYP.

Transporte

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. Para el potencial de interacción de nintedanib con este transportador, véase la sección *Interacciones*. Se ha comprobado que nintedanib no es un sustrato ni un inhibidor de OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 o MRP-2 *in vitro*. Nintedanib tampoco fue un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (*breast cancer resistance protein*, BCRP). Sólo se observó un débil potencial inhibidor sobre OCT-1,



Toxicidad para la reproducción

Un estudio de fertilidad masculina y desarrollo embrionario temprano en ratas que abarcó hasta la fase de implantación no reveló ningún efecto sobre la fertilidad masculina ni el aparato reproductor de los machos.

En las ratas, se observó letalidad embriofetal y efectos teratogénicos en niveles de exposición inferiores a la exposición humana, con la dosis máxima recomendada para los humanos (MRHD) de 150 mg dos veces al día. También se observaron efectos sobre el desarrollo del esqueleto axial y sobre el desarrollo de las grandes arterias en niveles de exposición subterapéuticos.

En los conejos, se observó letalidad embriofetal y efectos teratogénicos comparables a los detectados en las ratas con una exposición ligeramente superior al de las ratas.

En las ratas, se observó la excreción de pequeñas cantidades de nintedanib radiomarcado y/o sus metabolitos en la leche ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada).

A partir de los estudios de carcinogénesis de 2 años de duración realizados en ratones y ratas, no surgió evidencia alguna de un potencial carcinogénico de nintedanib.

Los estudios de genotoxicidad no indicaron ningún potencial mutagénico para nintedanib.

DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Ofev[®] debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

La dosis recomendada de Ofev[®] es 150 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Las cápsulas de Ofev[®] deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos, deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse.

No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Ajustes de la dosis

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de los efectos secundarios (véase la sección Advertencias y precauciones especiales, Efectos secundarios) de Ofev[®] podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporaria de la administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con Ofev[®] podrá reanudarse en la dosis completa (150 mg dos veces al día) o en una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe discontinuarse el tratamiento con Ofev[®].



Boehringer
Ingelheim



Proyecto de prospecto

ORIGINAL

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de la transaminasa (AST o ALT) > 3 veces el límite superior del rango normal (*upper limit of normal*, ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con Ofev® podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día). (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales, Efectos secundarios*).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Ofev® en pacientes pediátricos no han sido estudiadas en estudios clínicos. No se recomienda su uso en pacientes pediátricos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años de edad. No se requieren ajustes de dosis sobre la base de la edad del paciente (véase la sección *Farmacocinética*).

Insuficiencia renal

Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se excreta a través de los riñones (véase la sección *Farmacocinética*). No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal severa (clerance de creatinina: CrCL < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90 %). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática Child Pugh A, Child Pugh B véase la sección *Farmacocinética*).

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de Ofev® es 100 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Debe considerarse la interrupción o suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas, en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A).

La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. No se recomienda el tratamiento con Nombre comercial® en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C) véase la sección *Farmacocinética*

CONTRAINDICACIONES

Ofev® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja, o a cualquiera de sus excipientes (véase la sección *Composición*).

Ofev® está contraindicado durante el embarazo (véanse las secciones *Fertilidad, embarazo y lactancia y Toxicología*).

2017 Boehringer Ingelheim Argentina
Todos los derechos reservados.

Marcelo Carlos Ostrowski
Boehringer Ingelheim
Farmacéutica S.A. N.º 14.277
D. N.º 14.277
Página 15 de 28
IF-2018-13198488-APN-DERM#ANMAT

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES****Trastornos gastrointestinales****• *Diarrea***

En los estudios INPULSIS (véase la sección *Estudios clínicos*), la diarrea fue el evento gastrointestinal más frecuente, y fue informado en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con Ofev® y placebo, respectivamente (véase la sección *Efectos secundarios*). En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. La diarrea condujo a una reducción de la dosis en el 10,7 % de los pacientes y a la discontinuación del nintedanib en el 4,4 % de los pacientes.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej. Loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev® podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea severa a pesar del tratamiento sintomático, deberá discontinuarse el tratamiento con Ofev®.

• *Náuseas y vómitos*

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia (véase la sección *Efectos secundarios*). En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. Las náuseas condujeron a la discontinuación de nintedanib en el 2,0 % de los pacientes. Los vómitos condujeron a la discontinuación de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye terapia antiemética), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas severos que persistan, deberá discontinuarse el tratamiento con Ofev®.

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación y o desequilibrio electrolítico.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de Ofev® no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con Ofev® en dichos pacientes.

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben tratarse con una dosis reducida de Ofev® (ver las secciones *Posología y administración*, *Farmacocinética*).

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de daño hepático causado por el medicamento, incluso daño hepático grave con desenlace mortal.



La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con Ofev[®], a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos. En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite superior del rango normal (ULN), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con Ofev[®] y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, podrá incrementarse nuevamente la dosis (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse el tratamiento con Ofev[®] en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día). (véase la sección *Dosis y modo de administración*). Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de Lesión hepática, p.ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con Ofev[®]. Deben investigarse las posibles causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas (véase la sección Farmacocinética).

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

Hemorragia

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado. En los estudios INPULSIS con Ofev[®] la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en la rama de Ofev[®] (10,3%) que en la rama de placebo (7,8%). La epistaxis no sería el evento de sangrado más frecuente. Los eventos de sangrado serios se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4%; Ofev: 1,3%).

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios INPULSIS. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev[®] en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado.

En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales.

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios INPULSIS. Los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo de placebo y en el 2,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con nintedanib.



Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo de nintedanib y el grupo de placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infarto de miocardio en el grupo de nintedanib (1,6 %) en comparación con el grupo de placebo (0,5 %). Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o AINE. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de Ofev®. El tratamiento con Ofev® debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal

Hipertensión

La administración de Ofev puede aumentar la tensión arterial. La tensión arterial sistémica se debe medir de forma periódica y siempre que esté indicado clínicamente.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos. Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev® debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Administración conjunta con pirfenidona

El tratamiento conjunto de nintedanib con pirfenidona se evaluó en un estudio de diseño de grupos paralelos, que se realizó con pacientes japoneses con FPI. Veinticuatro pacientes



Boehringer
Ingelheim



Proyecto de prospecto

ORIGINAL

fuerton tratados durante 28 días con 150 mg de nintedanib dos veces al día (13 pacientes recibieron nintedanib junto con el tratamiento crónico de dosis estándar de pirfenidona; 11 pacientes recibieron nintedanib en monoterapia). Debido a la corta duración de la exposición conjunta y al reducido número de pacientes estudiados, no se ha establecido una relación beneficio/riesgo para la administración conjunta con pirfenidona.

Efecto en el intervalo QT

En el programa de ensayos clínicos realizados, no se observó ninguna evidencia de una prolongación del intervalo QT al administrar nintedanib. Como se sabe que algunos otros inhibidores de la tirosina quinasa ejercen un efecto sobre el intervalo QT, se debe tomar precaución cuando se administre nintedanib a pacientes que puedan desarrollar una prolongación del intervalo QTc.

Reacción alérgica

Se sabe que los productos alimenticios con soja provocan reacciones alérgicas, incluido un shock anafiláctico grave en personas con alergia a la soja. Los pacientes con una alergia conocida a la proteína del maní presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones graves a los preparados de soja.

Lecitina de soja

Las cápsulas blandas de Ofev[®] contienen lecitina de soja (véase la sección *Contraindicaciones*).

INTERACCIONES

Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

Glucoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp (véase la sección *Farmacocinética*). La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la C_{max} en un estudio de interacciones medicamentosas específico.

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3 % sobre la base del AUC y a un 60,3 % sobre la base de la C_{max} ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo.

Si se coadministran junto con Ofev[®], los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina o ciclosporina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerancia a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la reducción de la dosis o

2017 Boehringer Ingelheim Argentina
Todos los derechos reservados.


Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico M. I. N. 10995
Quemador Técnico Argentino

Página 19 de 28

IF-2018-13198488-APN-DERM#ANMAT



bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con Ofev[®] (véase la sección *Posología y administración*).

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.

Alimentos

Se recomienda que Ofev[®] se administre con alimentos (véase la sección *Farmacocinética*).

Enzimas del citocromo (CYP)

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos (ver sección *Farmacocinética*). Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja.

Coadministración con otros fármacos

No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos hormonales.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina (véase la sección *Toxicología*). A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (*maximum recommended human dose*, MRHD), de 150 mg dos veces al día (véase la sección *Toxicología*).

Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal en humanos.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil y con potencial para procrear que sean tratadas con Ofev[®] que eviten quedar embarazadas utilizando métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento con Ofev[®] y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Dado que no se ha estudiado el efecto de nintedanib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos hormonales, para evitar un embarazo deberá utilizarse doble método anticonceptivo; es decir un método de barrera adicional.

Embarazo

No existe información sobre el uso de Ofev[®] en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este



fármaco (véase la sección *Toxicología*). Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con Ofev®.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con Ofev®.

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo Ofev®, deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento.

Lactancia

No existe información sobre la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana. Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con Ofev®.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MAQUINARIA

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con Ofev®.

REACCIONES ADVERSAS

Nintedanib ha sido estudiado en estudios clínicos realizados en 1529 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en los dos estudios aleatorizados, de diseño doble ciego, controlados con placebo, de Fase 3 realizados en 1061 pacientes, en los que se comparó el tratamiento con nintedanib 150 mg dos veces al día frente a un placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) y también se basan en los datos observados durante el período posterior a la comercialización.

Los eventos adversos asociados con el uso de nintedanib que fueron informados con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, sírvase ver también la sección *Advertencias y precauciones especiales*.

La tabla siguiente incluye un resumen de las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la categoría de frecuencia.

La Tabla 6 resume las frecuencias de las reacciones adversas a medicamentos descritas en el grupo tratado con nintedanib (638 pacientes), agrupadas a partir de los dos ensayos clínicos fase II controlados con placebo de 52 semanas de duración.

Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención:



muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan por orden descendente de gravedad.

Tabla 6: Resumen de las RAMs por categoría de frecuencia

Frecuencia	Muy frecuentes ($\geq 1/10$),	Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)	Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
Sistema de clasificación de órganos			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida de peso Apetito disminuido	
Trastornos vasculares		Hemorragias ^{1,2}	Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas Dolor abdominal	Vómitos	Pancreatitis
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la gamma-glutamyl-transferasa (GGT)	Hiperbilirrubinemia Aumento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre. Lesión hepática producida por medicamentos
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			Trombocitopenia

1) El término representa un grupo de eventos que describen un concepto médico más amplio que una única afección o término preferente del MedDRA.

2) Los eventos de hemorragia serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales, se han observado en el período posterior a la comercialización.

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe ningún antídoto ni tratamiento específico para la sobredosis de Ofev®. La dosis única más alta de nintedanib administrada en los estudios de Fase I fue 450 mg una vez al día. Asimismo, 2 pacientes del programa de oncología tuvieron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día durante un total de hasta ocho días. Los eventos adversos observados fueron concordantes con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, elevación de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de dichas reacciones adversas.

[Handwritten Signature]
 IPD018-17198488-APN-DERM#ANMAT
 Marcelo Carrus Castro
 Boehringer Ingelheim
 Farmacia 22 de 23
 Dirección Técnica Argentina



En los estudios INPULSIS, un paciente fue expuesto inadvertidamente a una dosis de 600 mg diarios durante un total de 21 días. Se produjo un evento adverso no serio (*nasofaringitis*), el cual se resolvió durante el período de administración de la dosis incorrecta, sin que se observara el inicio de otros eventos informados.

En el caso de una sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento y deben iniciarse medidas de soporte generales según corresponda.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar a temperatura superior a 25°C

Conservar en su envase original a fin de proteger de la humedad.

Presentación

Envases con 60 y 120 cápsulas blandas

Fabricado por:

Catalent Germany Eberbach GmbH, Gammelsbacher Str. 2, (69412) Eberbach, Alemania.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Acondicionado en:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Strasse 173 (55216) Ingelheim am Rhein, Alemania.

PharmLog Pharma Logistik GmbH, Siemensstrabe 1, (59199) Bönen, Alemania.

Stegemann Lohnverpackung & Logistischer Service e.K., Up'n Nien Esch 14 Greven (48268) Alemania.

Nota: la información de fabricación a ser incluida en los prospectos de las unidades de venta contendrán la información correspondiente a la ruta de abastecimiento real del producto.

Importado por:

Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A. Tel. (011)-4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower. Farmacéutico y Bioquímico

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58.013

Fecha de última revisión:

Este medicamento es libre de gluten y lactosa.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑO

2017 Boehringer Ingelheim Argentina
Todos los derechos reservados.


Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico y Bioquímico
Director Técnico
Página 23 de 28
EP 3016-13198488-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-13198488-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 27 de Marzo de 2018

Referencia: 16892-17-7 PROSPECTO OFEV

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 23 pagina/s.

Digitally signed by GESTIÓN DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30716117564
Date: 2018.03.27 13:56:35 -03'00'

Analia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30716117564
Date: 2018.03.27 13:56:37 -03'00'



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

OFEV®**NINTEDANIB****Cápsulas blandas****“CONSULTE A SU MÉDICO”**

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

COMPOSICIÓN**Concentración 100 mg****Cada cápsula blanda contiene:**

Nintedanib 100 mg (equivalente a 120,4 mg de nintedanib etanosulfonato)

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja

Gelatina, glicerol al 85 %, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, tinta de color negro

Concentración 150 mg**Cada cápsula blanda contiene:**

Nintedanib 150 mg (equivalente a 180,6 mg de nintedanib etanosulfonato)

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja

Gelatina, glicerol al 85 %, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, tinta de color negro.

¿Qué es y para que se utiliza Ofev®?

Ofev® es un medicamento que contiene el principio activo “nintedanib”, y que es utilizada para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

La FPI es una enfermedad en la que el tejido de los pulmones con el tiempo se hace más rígido y lleno de cicatrices. Como resultado, esa cicatrización reduce la capacidad de transferir oxígeno desde los pulmones hacia la corriente sanguínea, y se hace difícil respirar profundamente. **Ofev® ayuda a reducir la cicatrización y endurecimiento de los pulmones.**

**¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ofev®?****No tome Ofev®**

- si tiene hipersensibilidad (alergia) conocida a nintedanib, al maní, a la soja, o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
- si está embarazada.

Advertencias y precauciones

Informe a su médico si padece o ha padecido cualquier trastorno o enfermedad, especialmente cualquiera de los detallados a continuación:

- Si tiene o ha tenido problemas en el hígado,
- Si tiene o ha tenido problemas de sangrado,
- Si está tomando medicamentos anticoagulantes (como la warfarina, heparina o fenprocumón) para evitar la coagulación de la sangre,
- Si tiene o ha tenido problemas con su corazón (por ejemplo, antecedentes de ataque al corazón),
- Si ha tenido recientemente una cirugía. Nintedanib puede afectar la forma en que curan las heridas. Por lo tanto el tratamiento con Ofev® generalmente se interrumpirá en caso de cirugía. Y sólo el médico decidirá cuándo reanudar el tratamiento con este medicamento.

En base a esta información el médico puede solicitar algunas pruebas en la sangre, por ejemplo para comprobar el funcionamiento del hígado.

Informe a su médico inmediatamente si tiene o presenta:

- Diarrea. Es importante instaurar tratamiento temprano de la diarrea;
- Vómitos o náuseas;
- Dolor severo en el área abdominal, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos o rigidez abdominal o hinchazón, ya que estos podrían ser síntomas de una lesión en la pared del intestino ('perforación gastrointestinal');
- Dolor, hinchazón, enrojecimiento, calor de una extremidad, ya que podrían corresponder a síntomas de un coágulo de sangre obstruyendo una vena;
- Presión en el pecho o dolor, por lo general en el lado izquierdo del cuerpo, dolor en el cuello, la mandíbula, el hombro o el brazo, el pulso acelerado, dificultad para respirar, náuseas, vómitos, ya que esto podría corresponder a síntomas de un ataque al corazón;
- Cualquier hemorragia.

Niños y adolescentes

Ofev® no debe ser tomada por niños y adolescentes menores de 18 años de edad.

Otros medicamentos y Ofev®

Dígale a su médico si está tomando o ha tomado recientemente otros medicamentos, incluidos los medicamentos a base de plantas y medicamentos que no requieran receta. Ofev® puede interactuar con otros medicamentos.

Los siguientes son ejemplos de medicamentos que pueden aumentar los niveles en sangre de nintedanib, la sustancia activa de Ofev®, y por lo tanto pueden aumentar el riesgo de efectos adversos:



Proyecto de prospecto

ORIGINAL

- Un medicamento para el tratamiento de las infecciones por hongos (ketoconazol)
- Un medicamento utilizado para tratar infecciones bacterianas (eritromicina)
- Un medicamento que afecta a su sistema inmunitario (ciclosporina)

Los siguientes son ejemplos de medicamentos que pueden disminuir los niveles sanguíneos de nintedanib y por lo tanto pueden conducir a la reducción de la eficacia de Ofev®:

- Un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis (rifampicina)
- Medicamentos para tratar las convulsiones (carbamazepina, fenitoína)
- Un medicamento a base de hierbas para tratar la depresión (hierba de San Juan)

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que puede estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de tomar este medicamento.

No debe utilizarse este medicamento durante el embarazo, ya que puede causar defectos de nacimiento.

Las pacientes femeninas que tomen Ofev® deben utilizar una combinación de métodos eficaces del control de la natalidad (que incluyan anticonceptivos de barrera asegurando un doble método anticonceptivo) mientras estén tomando Ofev® y al menos 3 meses, luego de la última ingesta. Dígale a su médico inmediatamente si queda embarazada durante el tratamiento con Ofev®.

No se debe amamantar durante el tratamiento con Ofev® ya que no puede excluirse un daño para el niño durante la lactancia materna.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios en base a los efectos de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Ofev® contiene lecitina de soja

Este medicamento contiene lecitina de soja. Si usted es alérgico a la soja o al maní, no tome este medicamento.

¿Cómo tomar Ofev®?

Tome siempre este medicamento como se lo indique su médico.

La dosis recomendada es de dos cápsulas de 150 mg por día. Tome una cápsula dos veces al día aproximadamente cada 12 horas, por ejemplo una cápsula por la mañana y una cápsula por la tarde. Esto asegura que se mantenga una cantidad constante de nintedanib en la sangre.

Tome las cápsulas con un vaso con agua, deben tragarse enteras, no las mastique ni las aplaste.

Se recomienda tomar las cápsulas con los alimentos, es decir, durante o inmediatamente antes o después de una comida.

No tome más de la dosis máxima recomendada de 150 mg dos veces al día.

Si usted no tolera la dosis recomendada de 150 mg dos veces al día (ver los posibles efectos adversos), su médico puede reducir la dosis diaria de Ofev®. No reduzca la dosis o no



interrumpa el tratamiento por su cuenta sin consultar a su médico primero.

Su médico puede reducir la dosis recomendada a 100 mg dos veces por día. En ese caso, su médico le recetará Ofev® 100 mg cápsulas para su tratamiento.

Si olvidó tomar Ofev®

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome su siguiente dosis de Ofev® según lo previsto en la siguiente hora programada y en la dosis recomendada por su médico.

Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los padezcan.

Comuníquese inmediatamente a su médico si usted padece alguno de los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con Ofev®:

Diarrea (muy frecuente): la diarrea puede conducir a una pérdida de líquidos y sales (electrolitos importantes, como el sodio o el potasio) en su cuerpo. A los primeros síntomas de diarrea debe beber mucho líquido y llame a su médico de inmediato. Debe iniciarse el tratamiento antidiarreico apropiado que indique el médico.

Los siguientes efectos adversos también se observaron en tratamiento con este medicamento:

Efectos adversos muy frecuentes

- Náuseas
- Dolor en el abdomen
- Aumento de los valores de enzimas del hígado en los análisis de sangre.

Efectos adversos comunes

- Vómitos
- Disminución del apetito
- Disminución de peso
- Hemorragias

Efectos adversos poco frecuentes

- Presión arterial alta (hipertensión)
- Ictericia (hiperbilirrubinemia – color amarillento de la piel y mucosas)

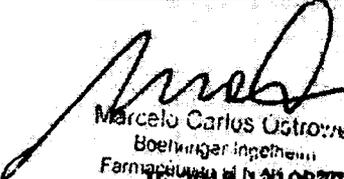
Si experimenta efectos adversos, hable con su médico.

En el caso de una sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento y deben iniciarse medidas de soporte generales según corresponda.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. 011-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. 011-4300-2115, Htal. Fernández tel. 011-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. 011-4658-7777/4654-6648."

"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

2017 Boehringer Ingelheim Argentina
Todos los derechos reservados.


Marcelo Carlos Ostrowski
Boehringer Ingelheim
Farmacología y Toxicología
Director Técnico Argentina

Página 27 de 28

IE-2018-13198770-APN-DERM#ANMAT

Proyecto de prospecto

ORIGINAL



Boehringer
Ingelheim



Este medicamento debe ser usado bajo vigilancia y prescripción médica, no puede repetirse sin nueva receta médica.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

No almacenar a temperatura superior a 25°C

Conservar en su envase original a fin de proteger de la humedad.

Presentación

Envases con 60 y 120 cápsulas blandas

Fabricado por:

Catalent Germany Eberbach GmbH, Gammelsbacher Str. 2, (69412) Eberbach, Alemania.

Bajo licencia de Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Acondicionado en:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Strasse 173 (55216) Ingelheim am Rhein, Alemania.

PharmLog Pharma Logistik GmbH, Siemensstrabe 1, (59199) Bönen, Alemania.

Stegemann Lohnverpackung & Logistischer Service e.K., Up'n Nien Esch 14 Greven (48268) Alemania.

Nota: la información de fabricación a ser incluida en los prospectos de las unidades de venta contendrán la información correspondiente a la ruta de abastecimiento real del producto.

Importado por:

Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A. Tel. (011)-4704-8600

Director Técnico: Marcelo Ostrower. Farmacéutico y Bioquímico

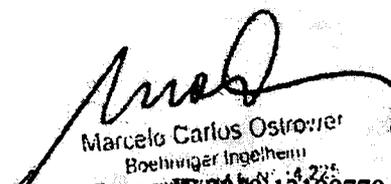
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°58.013

Fecha de última revisión:

Este medicamento es libre de gluten y lactosa.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS

2017 Boehringer Ingelheim Argentina
Todos los derechos reservados.


Marcelo Carlos Ostrower
Boehringer Ingelheim
Farmacéutico y Bioquímico
Director Técnico

Página 28 de 28

IF 2018-13198770-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Hoja Adicional de Firmas
Anexo**

Número: IF-2018-13198770-APN-DERM#ANMAT

**CIUDAD DE BUENOS AIRES
Martes 27 de Marzo de 2018**

Referencia: 16892-17-7 INF PACIENTE OFEV

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.03.27 13:57:23 -03'00'

Analia Claudia Sabbatini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.03.27 13:57:24 -03'00'