



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-105311662-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-105311662-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASOFARMA S.A.I. y C solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente y nueva indicación para la Especialidad Medicinal denominada OFANIR / NINTEDANIB, Forma Farmacéutica y Concentraciones: CÁPSULAS / NINTEDANIB 100 mg y 150 mg; aprobada por Certificado N° 59.546.

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 por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

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 sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASOFARMA S.A.I. y C propietaria de la Especialidad Medicinal denominada OFANIR / NINTEDANIB, Forma Farmacéutica y Concentraciones: CÁPSULAS / NINTEDANIB 100 mg y 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-101320462-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-101320176-APN-DERM#ANMAT; y la Nueva Indicación: OFANIR está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en pacientes adultos. OFANIR también está indicado en adultos para el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo. OFANIR está indicado en adultos para tratar la fibrosis pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES).

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.546, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2021-105311662-APN-DGA#ANMAT

Js

ab

INFORMACIÓN PARA PACIENTE

OFANIR®
NINTEDANIB
100 mg y 150 mg
Cápsulas con contenido líquido
Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento.

- 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 a usted personalmente y no debe dársele a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es OFANIR y para qué se utiliza?
- 2- Antes de tomar OFANIR.
- 3- ¿Cómo tomar OFANIR?
- 4- Posibles eventos adversos.
- 5- Conservación del envase.
- 6- Información adicional.

1-¿QUÉ ES OFANIR Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

OFANIR contiene el principio activo nintedanib, un medicamento que pertenece a la clase de los denominados inhibidores de la tirosina cinasa.

OFANIR se usa para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES) en adultos.

2- ANTES DE TOMAR OFANIR.

No tome OFANIR si:

- Es alérgico a nintedanib, a la soja o a cualquiera de los demás

NINTEDANIB_INFO PCTE_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

- componentes de este medicamento.
- Está embarazada.

Tenga especial cuidado:

Debe consultar a su médico antes de empezar a tomar OFANIR si padece o ha padecido cualquier trastorno o enfermedad, especialmente cualquiera de las detalladas a continuación:

- Si tiene o ha tenido problemas de hígado.
- Si tiene o ha tenido problemas de riñón, o si se le ha detectado un aumento de la cantidad de proteínas en la orina.
- Si tiene o ha tenido problemas de sangrado.
- Si toma medicamentos anticoagulantes (como warfarina, fenprocumon o heparina) para evitar la coagulación de la sangre.
- Si toma pirfenidona, ya que esta puede aumentar el riesgo de sufrir diarrea, náuseas, vómitos y problemas de hígado.
- Si tiene o ha tenido problemas de corazón (como ataque al corazón),
- Si se ha sometido recientemente a una cirugía o tiene una intervención planificada. Nintedanib puede afectar a la forma en la que se curan las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con OFANIR se suspenderá por lo general durante un tiempo si se somete a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuándo reanudar el tratamiento con este medicamento.
- Si tiene hipertensión arterial,
- Si tiene una presión sanguínea anormalmente alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (hipertensión pulmonar),
- Si tiene o ha tenido un aneurisma o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.

Basándose en esta información, su médico puede realizar algunos análisis de sangre, por ejemplo, para comprobar el funcionamiento del hígado. Su médico comentará los resultados de estas pruebas con usted para decidir si puede tomar OFANIR.

Debe informar a su médico inmediatamente mientras esté tomando este medicamento si tiene o presenta:

- Diarrea. Es importante tratar la diarrea en cuanto aparezcan los primeros síntomas.
- Vómitos o náuseas (ganas de vomitar).
- Síntomas sin causa aparente como coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), orina oscura o marrón (del color del té), dolor en el lado superior derecho de la zona del estómago

(abdomen), sangra o aparecen moretones con más facilidad de lo normal, o se siente cansado. Podrían ser síntomas de problemas graves de hígado.

- Si tiene dolor agudo en el estómago, fiebre, escalofríos, mareos, vómitos o rigidez o hinchazón abdominal, pues éstos podrían ser síntomas de tener una lesión en la pared de los intestinos ("perforación gastrointestinal"). Informe también a su médico si ha padecido úlceras pépticas o enfermedad diverticular en el pasado o si está siendo tratado a la vez con medicamentos antiinflamatorios (AINEs) (utilizados para aliviar el dolor y la hinchazón) o esteroides (utilizados contra la inflamación y las alergias), ya que todo ello puede aumentar este riesgo.
- Una combinación de dolor intenso o de tipo cólico en el estómago, sangre roja en las heces o diarrea, ya que estos podrían ser síntomas de inflamación intestinal por una irrigación sanguínea insuficiente.
- Dolor, hinchazón, enrojecimiento o calor en una extremidad o si experimenta dolor en el pecho y dificultad para respirar, pues éstos podrían ser síntomas de tener un coágulo de sangre obstruyendo una vena.
- Presión o dolor en el pecho, normalmente en el lado izquierdo del cuerpo, dolor en el cuello, la mandíbula, el hombro o el brazo, aceleración en los latidos del corazón, dificultad para respirar, náuseas o vómitos, pues estos podrían ser síntomas de un ataque al corazón.
- Cualquier hemorragia importante.
- Si experimenta formación de hematomas, hemorragia, fiebre, cansancio y confusión, ya que pueden ser un signo de una lesión de los vasos sanguíneos conocida como microangiopatía trombótica (MAT).

Tenga en cuenta que:

Los niños y adolescentes menores de 18 años no deben tomar OFANIR.

Debe informar a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento, incluyendo los obtenidos con o sin receta, suplementos vitamínicos o productos naturales.

OFANIR puede interactuar con otros medicamentos. Los siguientes medicamentos pueden aumentar los niveles en sangre de nintedanib y, por lo tanto, aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos:

- Ketoconazol (para tratar infecciones por hongos).

- Eritromicina (para tratar infecciones bacterianas).
- Ciclosporina (afecta a su sistema inmunitario).

Los siguientes medicamentos pueden disminuir los niveles en sangre de nintedanib y, de este modo, reducir la eficacia de OFANIR:

- Rifampicina (para tratar la tuberculosis).
- Carbamazepina, fenitoína (para tratar las convulsiones).
- Hierba de San Juan (planta medicinal utilizada para tratar la depresión).

Se le debe realizar una prueba de embarazo para asegurarse de que no está embarazada antes de comenzar el tratamiento con OFANIR. Consulte a su médico.

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No tome este medicamento durante el embarazo, ya que puede dañar al feto y causar defectos del nacimiento.

Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben utilizar una combinación eficaz de métodos anticonceptivos, incluidos métodos de barrera como segunda forma de anticoncepción, mientras estén tomando OFANIR y durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento. Consulte con su médico los métodos anticonceptivos más apropiados para usted.

Los vómitos y/o la diarrea u otros trastornos gastrointestinales pueden afectar a la absorción de los anticonceptivos hormonales orales, como las pastillas anticonceptivas, y pueden reducir su eficacia. Por lo tanto, si experimenta alguna de estas situaciones, consulte a su médico para valorar un método anticonceptivo alternativo más apropiado.

Informe a su médico o farmacéutico de inmediato si se queda embarazada durante el tratamiento con OFANIR.

No debe amamantar a su bebé durante el tratamiento con OFANIR, ya que puede provocar daños al lactante.

OFANIR influye poco en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No debe conducir ni utilizar máquinas si se siente mareado.

OFANIR contiene lecitina de soja. Si es alérgico a la soja no tome este

medicamento.

3- ¿CÓMO TOMAR OFANIR?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Tome las cápsulas enteras con agua, sin masticarlas ni partirlas.

Se recomienda que usted tome las cápsulas con alimentos, es decir, durante las comidas o inmediatamente antes o después de las mismas. No abra ni parta las cápsulas.

La dosis recomendada es una cápsula de 100 mg dos veces al día (un total de 200 mg al día). Tome las cápsulas con 12 horas de diferencia y aproximadamente a la misma hora del día; por ejemplo, una cápsula por la mañana y una cápsula por la noche. De este modo, garantizará que se mantiene un nivel constante de nintedanib en su sangre.

No tome más de la dosis máxima recomendada de 100 mg dos veces al día.

Si no tolera la dosis recomendada de 100 mg dos veces al día (ver los posibles efectos adversos), su médico puede reducir la dosis diaria o puede recomendarle que deje de tomar OFANIR. No reduzca la dosis ni suspenda el tratamiento por sí mismo sin consultar primero a su médico.

Si olvidó tomar OFANIR

No tome dos cápsulas juntas si ha olvidado tomar su dosis anterior. Debe tomar su dosis siguiente de OFANIR según la dosis recomendada a la hora programada y recomendada por su médico.

Si interrumpe el tratamiento con OFANIR

No deje de tomar OFANIR sin consultarlo antes con su médico. Es importante tomar este medicamento todos los días mientras su médico se lo recete.

Si tomó más OFANIR del que debe

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

NINTEDANIB_INFO PCTE_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS:

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

Debe prestar especial atención si experimenta los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con OFANIR y comunicarse inmediatamente con su médico:

Diarrea (muy frecuente): La diarrea puede producir una pérdida de líquidos y sales importantes del cuerpo (electrolitos, tales como el sodio o el potasio). Ante los primeros síntomas de diarrea, beba abundante líquido y consulte con su médico de inmediato. Debe iniciarse lo antes posible un tratamiento antidiarreico apropiado que indique su médico.

Los siguientes efectos adversos también se han observado durante el tratamiento con este medicamento:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Náuseas.
- Vómitos.
- Disminución del apetito.
- Dolor en el abdomen.
- Aumento de los valores de enzimas hepáticas en los análisis de sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Pérdida de peso.
- Presión arterial alta (hipertensión).

- Sangrado.
- Erupción.
- Problemas hepáticos graves.
- Dolor de cabeza

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- Pancreatitis.
- Inflamación del intestino grueso
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia).
- Ictericia (color amarillento en la piel y mucosas debido a niveles altos de bilirrubina).
- Picazón.
- Ataque cardíaco.
- Pérdida de cabello
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):

- Fallo renal.
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico o farmacéutico.

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

O puede comunicarse con el Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar, o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7127.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE:

A temperatura ambiente entre 15° C y 30° C

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja.

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Presentación:

Envases conteniendo 60 y 120 cápsulas con contenido líquido.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

Formula cualitativa:

Cada cápsula con contenido líquido de 100 mg contiene:

Nintedanib etanosulfonato	120,400 mg
<i>Equivalente a Nintedanib</i>	<i>100,000 mg</i>

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media

Grasa dura

Lecitina de soja

Gelatina

Polisorbato

Colorante rojo allura FD&C N° 40 (CI: 16035)

Óxido de Hierro rojo (CI 77491)

Óxido de Hierro amarillo (CI 77492)

Dióxido de titanio

Cada cápsula con contenido líquido de 150 mg contiene:

Nintedanib etanosulfonato	180,600 mg
<i>Equivalente a Nintedanib</i>	<i>150,000 mg</i>

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media

Grasa dura

Lecitina de soja

Gelatina

Polisorbato

Colorante rojo allura FD&C N° 40 (CI: 16035)

Óxido de Hierro amarillo (CI 77492)

Óxido de Hierro rojo (CI 77491)

Óxido de Hierro negro (CI 77499)

Dióxido de titanio

**ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL
MINISTERIO DE SALUD.**

CERTIFICADO N°: 59.546

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

ELABORADO EN: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de última revisión:/...../.....



BENINCASA Claudia Beatriz
CUIL 27205558727

NINTEDANIB_INFO PCTE_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-105311662 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.23 13:20:04 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.23 13:20:05 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

OFANIR®
NINTEDANIB
100 mg y 150 mg
Cápsulas con contenido líquido
Vía oral

Industria Argentina

Venta Bajo Receta Archivada

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula con contenido líquido de 100 mg contiene:

Nintedanib etanosulfonato	120,400 mg
<i>Equivalente a Nintedanib</i>	<i>100,000 mg</i>
Triglicéridos de cadena media	106,920 mg
Grasa dura	51,000 mg
Lecitina de soja	1,680 mg
Gelatina	57,8921 mg
Polisorbato	0,440 mg
Colorante rojo allura FD&C N° 40 (CI: 16035)	0,088 mg
Óxido de Hierro rojo (CI 77491)	0,0248 mg
Óxido de Hierro amarillo (CI 77492)	0,0276 mg
Dióxido de titanio	0,5275 mg

Cada cápsula con contenido líquido de 150 mg contiene:

Nintedanib etanosulfonato	180,600 mg
<i>Equivalente a Nintedanib</i>	<i>150,000 mg</i>
Triglicéridos de cadena media	160,380 mg
Grasa dura	76,500 mg
Lecitina de soja	2,520 mg
Gelatina	89,4364 mg
Polisorbato	0,660 mg
Colorante rojo allura FD&C N° 40 (CI: 16035)	0,132 mg
Óxido de Hierro rojo (CI 77491)	1,3441 mg
Óxido de Hierro amarillo (CI 77492)	0,2013 mg
Óxido de Hierro negro (CI 77499)	0,0540 mg
Dióxido de titanio	0,6723 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

Agente inhibidor de la proteína tirosina quinasa.

Clasificación ATC: L01EX09

INDICACIONES

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

OFANIR también está indicado en adultos para el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo.

OFANIR está indicado en adultos para tratar la fibrosis pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Nintedanib es un inhibidor de la tirosina quinasa cuya acción comprende a los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) α y β , los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1-3 y los receptores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Además, nintedanib inhibe las quinastas Lck (proteína tirosina quinasa específica de linfocitos), Lyn (proteína tirosina quinasa Lyn), Src (proteína tirosina quinasa proto-oncogénica Src) y CSF1R (receptor del factor estimulante de colonias de tipo 1). Nintedanib se une competitivamente al sitio de unión a ATP de estas quinastas y bloquea las cascadas de señalización intracelular que se ha demostrado que participan en la patogenia de la remodelación del tejido fibrótico en las enfermedades pulmonares intersticiales.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios *in vitro* con células humanas, se ha demostrado que nintedanib inhibe los procesos que se supone que participan en el inicio de la patogenia fibrótica, la liberación de mediadores profibróticos de las células monocíticas de sangre periférica y la polarización de los macrófagos a macrófagos activados de forma alternativa. Se ha demostrado que nintedanib inhibe los procesos fundamentales en la fibrosis de los órganos,

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

la proliferación y la migración de los fibroblastos y la transformación al fenotipo de miofibroblasto activo y la secreción de matriz extracelular. En los estudios realizados en animales con múltiples modelos de FPI, ES/EPI-ES, EPI asociada a artritis reumatoide (AR) y otras fibrosis de órganos, nintedanib ha demostrado efectos antiinflamatorios y antifibróticos en el pulmón, la piel, el corazón, el riñón y el hígado. Nintedanib también ejerció actividad vascular. Redujo la apoptosis de las células endoteliales microvasculares dérmicas y atenuó la remodelación vascular pulmonar reduciendo la proliferación de las células de músculo liso vascular, el grosor de las paredes de los vasos pulmonares y el porcentaje de vasos pulmonares ocluidos.

Farmacocinética

Absorción:

Nintedanib alcanza la concentración plasmática máxima aproximadamente de 2 a 4 horas después de la administración oral junto con alimentos (rango de 0,5 a 8 horas).

La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg es del 4,69% en voluntarios sanos. La absorción y la biodisponibilidad disminuyen por los efectos de los transportadores y por el metabolismo sustancial de primer paso hepático. La proporcionalidad de la dosis se demostró mediante un aumento de la exposición a nintedanib (rango de dosis de 50 a 450 mg una vez al día y de 150 a 300 mg dos veces al día). Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se logran, a más tardar, en el plazo de una semana de dosificación.

Después de la ingesta de alimentos, la exposición a nintedanib aumenta en aproximadamente el 20% en comparación con la administración en ayunas y la absorción se retrasa (mediana de t_{max} en ayunas: 2,00 h; con alimentos: 3,98 h).

Distribución:

Nintedanib sigue al menos una cinética de distribución bifásica. Después de una infusión intravenosa, se observa un alto volumen de distribución (V_{ss} : 1.050 litro).

La unión a proteínas *in vitro* en el plasma humano es alta, con una fracción unida del 97,8%. Se considera que la albúmina sérica es la proteína de unión más importante. Nintedanib se distribuye preferentemente en el plasma, con una relación sangre/plasma de 0,869.

Biotransformación:

La reacción metabólica prevalente para nintedanib es la ruptura hidrolítica mediante esterasas que dan lugar a la fracción de ácido libre BIBF 1202. A continuación, BIBF 1202 se glucuronida mediante enzimas uridina 5'-difosfo-glucosiltransferasa (UGT), concretamente UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 y UGT 1A10, a glucurónido de BIBF 1202.

Tan solo una pequeña proporción de la biotransformación de nintedanib se realiza a través de las vías CYP, siendo CYP 3A4 la enzima predominante implicada. El principal metabolito dependiente de CYP no pudo detectarse en el plasma en un estudio farmacocinético realizado con humanos. *In vitro*, el metabolismo dependiente de CYP representa aproximadamente un 5% en comparación con aproximadamente un 25% de ruptura de ésteres. Nintedanib, BIBF 1202 y el glucurónido BIBF 1202 no inhibieron ni indujeron las enzimas CYP en animales. Por lo tanto, no cabe esperar interacciones farmacológicas entre nintedanib y sustratos de CYP, inhibidores de CYP o inductores de CYP.

Eliminación:

El aclaramiento plasmático total después de la infusión intravenosa es alto (aclaramiento: 1.390 ml/min). La eliminación por la orina del principio activo inalterado en el plazo de 48 horas es de aproximadamente el 0,05% de la dosis después de la administración oral, y de aproximadamente 1,4% de la dosis después de la administración intravenosa; el aclaramiento renal es de 20 ml/min. La principal vía de eliminación del fármaco marcado radioactivamente después de la administración oral de [C¹⁴]-nintedanib es la excreción biliar/fecal (93,4% de la dosis). La contribución de la eliminación renal al aclaramiento total es baja (0,649% de la dosis). La recuperación total se considera completa (por encima del 90%) en los cuatro días posteriores a la dosificación. La vida media terminal de nintedanib es de entre 10 y 15 horas.

Linealidad/No linealidad:

La farmacocinética de nintedanib se puede considerar lineal respecto al tiempo (es decir, los datos de una sola dosis pueden extrapolarse a los datos de múltiples dosis). La acumulación en el caso de múltiples administraciones es de 1,04 veces para la C_{max} y de 1,38 veces para el AUC. Las concentraciones mínimas de nintedanib permanecen estables durante más de un año.

Transporte:

Nintedanib es un sustrato de la gp-P. Se demostró que nintedanib no es un sustrato ni un inhibidor de OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 o

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

MRP-2 *in vitro*. Nintedanib tampoco resultó ser un sustrato de la BCRP. Solo se observó *in vitro* un leve potencial inhibitor en el OCT-1, la BCRP y la gp-P, pero se considera que esto tiene una baja relevancia clínica. Lo mismo se aplica a nintedanib como sustrato del OCT-1.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Las propiedades farmacocinéticas de nintedanib fueron similares entre voluntarios sanos, pacientes con FPI, los pacientes con otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo, los pacientes con EPI-ES y los pacientes con cáncer.

Basándose en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con FPI y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) y en las investigaciones descriptivas, la exposición a nintedanib no se ve afectada por el sexo (corregido por el peso corporal), la insuficiencia renal leve y moderada (calculada según el aclaramiento de creatinina), el consumo de alcohol ni por el genotipo de la gp-P. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron efectos moderados en la exposición a nintedanib dependiendo de la edad, el peso corporal y la raza. Teniendo en cuenta la alta variabilidad de la exposición entre individuos, los efectos moderados observados no se consideran clínicamente relevantes.

Edad:

La exposición a nintedanib aumenta linealmente con la edad. El AUC disminuye en un 16% en el caso de un paciente de 45 años y aumenta en un 13% en el caso de un paciente de 76 años en comparación con un paciente con la mediana de edad de 62 años. Basándose en un modelo farmacocinético poblacional, se observó un aumento en la exposición a nintedanib de aproximadamente entre el 20 y el 25% en pacientes de 75 años o más, en comparación con pacientes menores de 65 años.

No se han realizado estudios con poblaciones pediátricas.

Peso corporal:

Se observa una correlación inversa entre el peso corporal y la exposición a nintedanib. El AUC aumenta en un 25% en el caso de un paciente de 50 kg (percentilo 5) y disminuye en un 19% en el caso de un paciente de 100 kg (percentilo 95) en comparación con un paciente con la mediana de peso de 71,5 kg.

Raza:

La exposición media de la población a nintedanib es un 33-50% superior en pacientes chinos, taiwaneses e indios y un 16% superior en pacientes

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

japoneses, mientras que es un 16-22% inferior en el caso de pacientes coreanos comparados con los caucásicos (corregido por peso corporal). Los datos procedentes de individuos de raza negra fueron muy limitados, pero se encuentran en el mismo rango que en el caso de los caucásicos.

Insuficiencia hepática:

La exposición a nintedanib basándose en la C_{max} y el AUC es 2,2 veces más alta en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) y 7,6 veces más alta en voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), comparado con los voluntarios sanos. No se han realizado estudios en individuos con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general:

Los estudios de toxicidad de una sola dosis realizados en ratas y ratones indicaron un bajo potencial de toxicidad aguda de nintedanib. En los estudios de toxicología con dosis repetidas realizados en ratas, los efectos adversos (como el engrosamiento de las placas epifisarias o las lesiones de los incisivos) estuvieron relacionados en su mayoría con el mecanismo de acción (es decir, la inhibición del VEGFR-2) de nintedanib. Estos cambios se conocen de otros inhibidores del VEGFR-2 y se pueden considerar efectos de clase.

La diarrea y los vómitos, acompañados de una reducción en la ingesta de alimentos y una pérdida del peso corporal, se observaron en estudios de toxicidad con no roedores.

No se produjeron signos de aumentos en las enzimas hepáticas en ratas, perros y monos cynomolgus.

Los aumentos leves en las enzimas hepáticas que no se debían a efectos adversos graves, como la diarrea, se observaron únicamente en monos *rhesus*.

Toxicidad para la reproducción:

En el caso de las ratas, la mortalidad embriofetal y los efectos teratogénicos se observaron a una exposición inferior a la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día. También se observaron efectos en el desarrollo del esqueleto axial y en el desarrollo de las grandes arterias a niveles de exposición subterapéuticos.

En el caso de los conejos, la mortalidad embriofetal y los efectos teratogénicos se observaron a una exposición aproximadamente 3 veces

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

superior a la dosis humana máxima recomendada, pero se observaron efectos equívocos en el desarrollo embriofetal del esqueleto axial y del corazón a una exposición inferior a la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día.

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal realizado en ratas, los efectos sobre el desarrollo prenatal y posnatal se observaron a una exposición inferior a la dosis humana máxima recomendada.

Un estudio de la fertilidad en machos y del desarrollo embrionario temprano hasta la implantación en ratas no reveló efectos en el sistema reproductivo ni en la fertilidad de los machos.

En el caso de las ratas, pequeñas cantidades de nintedanib marcado radiactivamente y/o sus metabolitos se excretaron en la leche ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada).

A partir de los estudios de carcinogénesis de dos años en ratones y ratas, no se obtuvieron pruebas de un potencial carcinógeno de nintedanib.

Los estudios de genotoxicidad no indicaron potencial mutágeno en el caso de nintedanib.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con OFANIR debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades para las que está aprobado nintedanib.

Posología

La dosis recomendada de OFANIR es de 150 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas de diferencia.

La dosis diaria de 100 mg dos veces al día solo se recomienda en pacientes que no toleran la dosis diaria de 150 mg dos veces al día.

Si se olvida una dosis, la administración se debe reanudar a la dosis recomendada a la siguiente hora del programa establecido. Si se olvida una dosis, el paciente no debe tomar una dosis adicional. No se debe superar la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Ajustes de la dosis

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de los efectos secundarios de OFANIR (véase Advertencias y Reacciones adversas) 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 OFANIR 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 OFANIR.

Si la diarrea, las náuseas y/o los vómitos persisten a pesar de un tratamiento de apoyo adecuado (que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. El tratamiento se puede reanudar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día). En caso de diarrea, náuseas y/o vómitos intensos persistentes a pesar del tratamiento sintomático, se debe suspender el tratamiento con OFANIR.

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite superior del rango normal (LSN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con OFANIR 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).

Poblaciones especiales

Población pediátrica:

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de OFANIR en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años):

No se requieren ajustes de dosis sobre la base de la edad del paciente. Los pacientes con una edad igual o superior a 75 años pueden tener más probabilidades de necesitar una reducción de la dosis para tratar los efectos adversos.

Raza y peso corporal:

Basándose en los análisis farmacocinéticos (FC) poblacionales, a priori no es necesario realizar ajustes de la dosis de nintedanib. Los datos de seguridad para pacientes de raza negra y afroamericana son limitados.

Insuficiencia renal:

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 grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Insuficiencia hepática:

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de OFANIR es de 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 OFANIR en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C).

Forma de administración

Las cápsulas de OFANIR deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos.

Deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse. La cápsula no se debe abrir ni partir.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, o a la soja, o a cualquiera de sus excipientes.
- Embarazo.

ADVERTENCIAS:

Trastornos gastrointestinales

Diarrea:

La diarrea fue el evento gastrointestinal más frecuente en los estudios de fibrosis pulmonar con nintedanib. 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.

En el periodo de posterior a la comercialización, se han notificado casos

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

graves de diarrea causantes de deshidratación y trastornos electrolíticos con nintedanib. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, como loperamida, y puede requerir la interrupción, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento. El tratamiento con nintedanib 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 grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá discontinuarse el tratamiento con nintedanib

Náuseas y vómitos:

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia en los estudios clínicos. En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. Las náuseas y los vómitos condujeron a la discontinuación de nintedanib en algunos 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 graves que persistan, deberá discontinuarse el tratamiento con nintedanib.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, el tratamiento con nintedanib no se recomienda en dichos pacientes. Teniendo en cuenta el aumento de la exposición, el riesgo de reacciones adversas puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben recibir tratamiento con una dosis reducida de nintedanib.

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib, incluyendo daño hepático grave con desenlace mortal. La mayoría de los eventos hepáticos ocurrieron dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas antes de iniciar el tratamiento con nintedanib y durante el primer mes de tratamiento. Después, se debe controlar a los pacientes a intervalos regulares durante los siguientes dos meses de tratamiento y de ahí en adelante de forma periódica, por

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

ejemplo, en cada visita del paciente o siempre que esté clínicamente indicado.

Los aumentos de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina (FA) en sangre, gammaglutamiltransferasa (GGT)) y de la bilirrubina fueron reversibles en la mayoría de los casos al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. 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 nintedanib 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 nintedanib 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). Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, como ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con nintedanib. 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 incrementa 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. Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo.

Función renal

Se han notificado casos de insuficiencia/fallo renal, algunos de ellos con un desenlace mortal, con el uso de nintedanib.

Los pacientes deben ser controlados durante el tratamiento con nintedanib, con especial atención aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para insuficiencia/fallo renal. En caso de insuficiencia/fallo renal, se debe considerar el ajuste del tratamiento (ver POSOLOGÍA).

Hemorragia

La inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado.

Los pacientes con riesgo conocido de presentar sangrado, incluidos los

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que recibían una dosis completa de anticoagulante, no se incluyeron en los estudios clínicos.

En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos graves y no graves, algunos de los cuales resultaron mortales, incluyendo pacientes con o sin tratamiento anticoagulante u otros medicamentos que podrían causar sangrado. En caso de sangrado, los pacientes con fibrosis pulmonar solo deben ser tratados con nintedanib si los beneficios esperados superan el riesgo potencial.

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios con nintedanib. No obstante, se describieron con poca frecuencia episodios tromboembólicos arteriales en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática tratados con nintedanib en monoterapia. Se deben tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes con un alto riesgo cardiovascular, incluyendo una enfermedad conocida de las arterias coronarias. En pacientes que desarrollan signos o síntomas de isquemia miocárdica aguda, se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento.

Aneurismas y disecciones arteriales

El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con nintedanib, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Tromboembolismo venoso

En los ensayos clínicos, no se observó ningún aumento del riesgo de sufrir tromboembolismo venoso en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes pueden presentar un riesgo más alto de sufrir episodios tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales y colitis isquémica

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes tratados con nintedanib podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal.

Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales y casos de colitis isquémica, algunos de ellos mortales, en el período posterior a la comercialización. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal, antecedentes de úlcera péptica, o enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o AINE. El tratamiento con nintedanib se debe iniciar como mínimo 4 semanas después de una cirugía abdominal. El tratamiento con nintedanib debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal o una colitis isquémica. De forma excepcional, se puede reanudar el tratamiento con nintedanib tras la resolución completa de la colitis isquémica y tras una evaluación meticulosa del estado del paciente y de otros factores de riesgo.

Proteinuria en rango nefrótico y microangiopatía trombótica

En el periodo de posterior a la comercialización, se han notificado muy pocos casos de proteinuria en rango nefrótico con o sin disfunción renal. Los hallazgos histológicos en casos individuales eran compatibles con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se ha observado la desaparición de los síntomas tras suspender el tratamiento con nintedanib, con proteinuria residual en algunos casos.

En pacientes que desarrollan signos o síntomas de síndrome nefrótico se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento.

Los inhibidores de la vía del VEGF se han asociado a microangiopatía trombótica (MAT), incluido un número muy bajo de informes de casos relacionados con nintedanib. Si se observan hallazgos analíticos o clínicos asociados a MAT en un paciente tratado con nintedanib, se debe interrumpir el tratamiento con nintedanib y se debe llevar a cabo una evaluación meticulosa relacionada con la MAT.

Hipertensión

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

Hipertensión pulmonar

Los datos sobre el uso de nintedanib en pacientes con hipertensión pulmonar son limitados. Los pacientes con hipertensión pulmonar significativa (índice cardíaco ≤ 2 l/min/m² o epoprostenol/treprostinil parenteral o insuficiencia

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

cardiaca derecha significativa) fueron excluidos de los estudios en pacientes con fibrosis pulmonar.

Nintedanib no debe usarse en pacientes con hipertensión pulmonar grave. Se recomienda una vigilancia estrecha en pacientes con hipertensión pulmonar leve y moderada.

Complicaciones en 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 nintedanib 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 farmacocinético en pacientes con FPI. De acuerdo con estos resultados, no existe evidencia de una interacción farmacocinética relevante entre nintedanib y pirfenidona cuando se administran en combinación. Dada la similitud de los perfiles de seguridad de ambos medicamentos, cabe prever reacciones adversas aditivas, incluidas reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas. No se ha establecido el balance beneficio-riesgo del tratamiento conjunto con pirfenidona.

Efecto en el intervalo QT

En los estudios 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 tener 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, incluyendo 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.

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

PRECAUCIONES

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Nintedanib 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.

Insuficiencia renal

Menos del 1% de una dosis única de nintedanib se excreta a través de los riñones. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina: $\text{ClCr} < 30$ ml/min).

Insuficiencia hepática

Se dispone de datos limitados de seguridad en pacientes con carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática moderada clasificados como Child Pugh B. Aunque no se notificaron hallazgos inesperados de seguridad en estos pacientes, los datos son insuficientes para respaldar una recomendación para el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática moderada. La eficacia de nintedanib no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B). La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada grave (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con nintedanib en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Teniendo en cuenta 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 nintedanib (ver Posología y advertencias).

Interacciones

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

Glucoproteína P (P-gp):

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementa 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 $C_{m\acute{a}x}$. La coadministración con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, reduce la exposición a nintedanib a un 50,3% sobre la base del AUC y a un 60,3% sobre la base de la $C_{m\acute{a}x}$. Si se coadministran inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina o ciclosporina) junto con nintedanib, puede incrementarse 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 bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con nintedanib.

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. La administración conjunta con nintedanib se debe valorar cuidadosamente, teniendo en cuenta la posibilidad de administrar un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inducción de la gp-P o en el que dicho potencial sea mínimo.

Enzimas del citocromo (CYP):

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucra las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhiben ni inducen a las enzimas del CYP, 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:

La administración conjunta de nintedanib con anticonceptivos hormonales orales no alteró la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales orales de forma significativa.

La administración conjunta de nintedanib y bosentán no alteró la farmacocinética de nintedanib.

Fertilidad

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina. Teniendo en cuenta los estudios

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

de toxicidad subcrónica y crónica, no hay evidencia de que la fertilidad femenina en ratas se vea afectada a un nivel de exposición sistémica similar al de la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día .

Mujeres en edad fértil/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 nintedanib que eviten quedar embarazadas mientras estén tomando este medicamento, utilizando métodos anticonceptivos adecuados durante el tratamiento y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de nintedanib. Nintedanib no afecta de manera relevante a la exposición plasmática de etinilestradiol y levonorgestrel. La eficacia de los anticonceptivos hormonales orales puede verse reducida por los vómitos y/o la diarrea u otras situaciones en las que la absorción pueda verse afectada. Se debe advertir a las mujeres que tomen anticonceptivos hormonales orales y que experimenten estas situaciones que utilicen un método anticonceptivo alternativo altamente efectivo.

Embarazo

No existe información sobre el uso de nintedanib en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo. Es necesario realizar pruebas de embarazo antes y durante el tratamiento con nintedanib.

Se debe indicar a las pacientes que deben notificar a su médico de inmediato si quedaran embarazadas durante el tratamiento con nintedanib.

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo nintedanib deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. En este caso, se debe valorar la necesidad de finalizar el tratamiento con nintedanib.

Lactancia

No se dispone de 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

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con nintedanib.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

La influencia de nintedanib sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Debe indicarse a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con nintedanib.

Excipientes

Las cápsulas de nintedanib contienen lecitina de soja.
Este medicamento es libre de gluten y lactosa.

REACCIONES ADVERSAS

Los eventos adversos asociados con el uso de nintedanib en los estudios clínicos y durante la experiencia posterior a la comercialización informados con mayor frecuencia fueron: diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, pérdida de peso y aumento de las enzimas hepáticas.

En la tabla 1 se incluyen las reacciones adversas según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la categoría de frecuencia 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).

Tabla 1: Resumen de las reacciones adversas por categoría de frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Poco frecuentes	Trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes	Pérdida de peso Apetito disminuido
	Poco frecuentes	Deshidratación
Trastornos cardiacos	Poco frecuentes	Infarto de miocardio
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hemorragias
	Poco frecuentes	Hipertensión

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

	No conocida	Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Diarrea Náuseas Dolor abdominal
	Frecuentes	Vómitos
	Poco frecuentes	Pancreatitis Colitis
Trastornos hepatobiliares	Muy frecuentes	Aumento de las enzimas hepáticas
	Frecuentes	Daño hepático inducido por el fármaco Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la gamma-glutamyltransferasa (GGT)
	Poco frecuentes	Hiperbilirrubinemia Aumento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes	Erupción
	Poco frecuentes	Prurito Alopecia
Trastornos renales y urinarios	Poco frecuentes	Proteinuria
	No conocida	Insuficiencia renal
Trastornos del Sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Departamento de Farmacovigilancia del laboratorio vía email: fvigilancia@raffo.com.ar o a través de los teléfonos (011) 4509-7100/7367, y/o del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe ningún antídoto ni tratamiento específico para la sobredosis de nintedanib.

Dos pacientes del programa de oncología presentaron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día durante un máximo de ocho días. Las reacciones adversas observadas coincidieron con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, aumento de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de estas reacciones adversas. En los estudios de fibrosis pulmonar, un paciente se expuso de forma accidental a una dosis de 600 mg al día durante un total de

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

21 días. Durante el período de dosificación incorrecta, se produjo y se resolvió un efecto adverso no grave (rinofaringitis), pero no se informó de la aparición de otros episodios.

En el caso de producirse una sobredosis, es preciso interrumpir el tratamiento e iniciar las medidas de apoyo generales que resulten adecuadas.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA DE LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

CONSERVACIÓN:

A temperatura ambiente entre 15° C y 30° C

PRESENTACIÓN:

Envases conteniendo 60 y 120 cápsulas con contenido líquido.

Puede que algunas de las presentaciones no estén comercializadas.

ESTE MEDICAMENTO SOLO DEBE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.546

LABORATORIO: ASOFARMA S.A.I. y C.

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021

DOMICILIO: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

DIRECTORA TÉCNICA: Farmacéutica Claudia B. Benincasa.

ELABORADO EN: Conesa 4261, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Fecha de última revisión:/...../.....



BENINCASA Claudia Beatriz
CUIL 27205558727

NINTEDANIB_PROSP_EMA_DB_JUN Y SEPT 2021_ARG_02_OCT 2021



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-105311662 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 21 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.09.23 13:20:27 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.23 13:20:28 -03:00