



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2021-66469939-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2021-66469939-APN-DGA#ANMAT 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., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada OFEV / NINTEDANIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS, NINTEDANIB (COMO ETANSULFONATO) 100 mg – 150 mg; aprobado por Certificado N° 58.013.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

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 Artículo 3° del 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° 1.490/92 y sus modificatorios.

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., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada OFEV / NINTEDANIB, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS, NINTEDANIB (COMO ETANSULFONATO) 100 mg – 150 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2022-88213801-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2022-88213817-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.013, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EX-2021-66469939-APN-DGA#ANMAT

Jfs

Mbv

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.09.15 11:41:15 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.15 11:41:35 -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” un medicamento que pertenece a la clase de los llamados inhibidores de la tirosina quinasa, y que es utilizada para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), para el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (SSc-ILD).

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

Proyecto de prospecto

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.

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD)

La esclerosis sistémica (SSc), también conocida como esclerodermia, es una enfermedad autoinmune crónica rara que afecta el tejido conectivo de muchas partes del cuerpo. La SSc provoca fibrosis (cicatrización y rigidez) de la piel y otros órganos internos, como los pulmones. Cuando la fibrosis afecta los pulmones, se habla de enfermedad pulmonar intersticial (ILD), por lo que la enfermedad se llama SSc-ILD. La presencia de fibrosis en los pulmones reduce la capacidad de transferir oxígeno al torrente sanguíneo y se reduce la capacidad respiratoria. **Ofev**[®] ayuda a reducir la cicatrización y rigidez de los pulmones.

Enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo

Esta es una condición que aparece asociada a ciertas enfermedades autoinmunes (artritis reumatoidea, esclerosis sistémica, el lupus eritematoso, síndrome de Sjögren, polimiositis o dermatomiositis entre otras), la neumonitis por hipersensibilidad, la sarcoidosis o como consecuencia de la exposición a drogas/medicamentos o alguna factor de riesgo ocupacional. En su totalidad, comprenden más de 200 distintas enfermedades que tienen en común la formación de cicatrices en los pulmones de forma autosostenible e irreversible, lo cual conlleva a la rigidez de los pulmones y a la dificultad para respirar. **Ofev**[®] ayuda a reducir el proceso de cicatrización y rigidez pulmonar.

¿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 en el riñón,
- Si tiene o ha tenido problemas de sangrado,
- Si toma pifrenidona, ya que esta puede aumentar el riesgo de sufrir diarrea, náuseas, vómitos y problemas de hígado,
- Si está tomando medicamentos anticoagulantes (como la warfarina, heparina o fenprocumon) 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.

Proyecto de prospecto

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

- Diarrea. Es importante instaurar tratamiento temprano de la diarrea;
- Vómitos o ganas de vomitar (náuseas);
- Dolor severo en el área abdominal, fiebre, escalofríos, mareos, náuseas, vómitos o rigidez abdominal o hinchazón, ya que estos podrían ser síntomas de una lesión en la pared del intestino ('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.
- Si tiene 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;
- 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, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar 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:

- 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.

Embarazo

No debe utilizarse este medicamento durante el embarazo, ya que puede dañar al feto y causar defectos de nacimiento. Antes de comenzar el tratamiento con

Proyecto de prospecto

Ofev, hágase un test de embarazo para asegurarse de no estar embarazada. Por favor, consúltelo con su médico.

Anticoncepción

- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo para evitar el embarazo cuando empiecen a tomar **Ofev**[®], mientras estén tomando **Ofev**[®] 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 píldoras 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 o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con **Ofev**[®].

Lactancia

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

Ofev[®] puede influir un poco en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No debe conducir ni utilizar máquinas si se siente mareado.

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

La dosis recomendada es de dos cápsulas de 150 mg por día.

Tome una cápsula dos veces al día, 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. 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 parta, 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.

Proyecto de prospecto

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.

Modo de empleo/ manipulación

La cápsula no debe abrirse ni triturarse. En el caso de producirse contacto con el contenido de la cápsula, debe procederse de inmediato a efectuar un lavado de manos minucioso.

Si toma más Ofev del que debe

Póngase en contacto inmediatamente con su médico.

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.

Si interrumpe el tratamiento con Ofev®

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

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento

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, pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): 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:

<i>Terminología de la clasificación por sistema y órgano del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas de nintedanib según el término literal de la CCDS TP del MedDRA (versión 16.1)</i>	<i>Categoría de frecuencias según los lineamientos de SmPC de la UE</i>		
		<i>FPI</i>	<i>Otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo</i>	<i>SSc-ILD</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
	Descenso de peso	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes

Proyecto de prospecto

Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Sangrado ¹	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Aneurismas y disecciones arteriales	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Vómitos	Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Pancreatitis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepática producida por medicamentos	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Elevación de las enzimas hepáticas	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Elevación de la alanina aminotransferasa	Frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
	Elevación de la aspartato aminotransferasa	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Elevación de la gamma glutamiltransferasa	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Hiperbilirrubinemia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Alopecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida

Si experimenta efectos adversos, hable con su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

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."

Proyecto de prospecto

“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”

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:

V.21

Este medicamento es libre de gluten y lactosa.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-66469939- BOEHRINGER - inf pacientes - Certificado N58.013

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 7 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.24 06:10:58 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.24 06:10:59 -03:00

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 antineoplásicos - 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).

Ofev[®] también está indicado para el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo.

Ofev[®] está indicado para ralentizar la tasa de disminución de la función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD).

Proyecto de prospecto

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Nintedanib es una molécula pequeña que actúa como inhibidor de la tirosina quinasa cuya acción comprende los receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) α y β , los receptores de factor de crecimiento fibroblástico (FGFR) 1-3 y los receptores de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) 1-3. Además, nintedanib inhibe las quinasas de Lck, Lyn, Src y CSF1R. Nintedanib se une competitivamente al sitio de unión a ATP de estas quinasas y bloquea las cascadas de señalización intracelular que, según se ha demostrado, están involucradas en la patogenia de la reestructuración del tejido fibrótico en las enfermedades pulmonares intersticiales.

Efectos farmacodinámicos

En estudios *in vitro* con células humanas, se ha demostrado que nintedanib inhibe procesos que se presume están involucrados en el inicio de la patogenia fibrótica, la liberación de los mediadores profibróticos por parte de las células monocíticas en sangre periférica y la polarización de macrófagos a macrófagos activados en forma alternativa. Se ha demostrado que nintedanib inhibe procesos fundamentales en la fibrosis orgánica, proliferación y migración de fibroblastos y transformación en el fenotipo de miofibroblastos activos y secreción de la matriz extracelular. En estudios realizados con animales en modelos múltiples de FPI, SSc/SSc-ILD, RA-ILD (Enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide) y otras fibrosis orgánicas, nintedanib ha presentado efectos antiinflamatorios y antifibróticos en el pulmón, piel, corazón, riñón e hígado. Nintedanib también ejerció actividad vascular. Redujo la apoptosis de las células endoteliales microvasculares dérmicas y atenuó la reestructuración vascular pulmonar al reducir la proliferación de células de la musculatura lisa vascular, el espesor de las paredes de los vasos sanguíneos pulmonares y el porcentaje de vasos sanguíneos pulmonares ocluidos.

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.

Proyecto de prospecto

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 en el plasma humano de nintedanib observado *in vitro* 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.

Biotransformación

La reacción metabólica prevalente en el caso de nintedanib es la escisión hidrolítica por esterasas, 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 glucurónico. Sólo un grado mínimo de la biotransformación de nintedanib estuvo relacionada con las vías del CYP, y 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 de los pacientes con FPI, otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y SSc-ILD indicaron una relación pseudo E_{max} entre la exposición y

Proyecto de prospecto

la tasa de descenso anual de la CVF con un EC_{50} de alrededor de 3 ng/ml (error estándar relativo alrededor de 55 %). Para fines comparativos, la mediana de las concentraciones valle de nintedanib observadas para 150 mg dos veces al día de Ofev® fue de aproximadamente 10 ng/mL.

En lo que respecta a la seguridad, aparentemente hubo una relación débil entre la exposición plasmática a nintedanib y las elevaciones 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, en los pacientes con otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo, en los pacientes con SSc-ILD 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 clearance 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 la 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 (percentilo 5) y se incrementaron a razón de un 13 % para un paciente de 76 años (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, mientras que fue 16-22 % más baja en los pacientes de Corea, en comparación con los caucásicos (con corrección para peso corporal).

Proyecto de prospecto

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 de fase I de dosis única y comparado contra 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 **Ofev**[®] con pirfenidona en un estudio exclusivo de farmacocinética realizado en pacientes con FPI. El grupo 1 recibió una única dosis de 150 mg de **Ofev**[®] 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 **Ofev**[®] 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.

Tratamiento concomitante con bosentán

Se investigó el tratamiento concomitante de **Ofev**[®] con bosentán en un estudio exclusivo de farmacocinética realizado en voluntarios sanos. Los sujetos recibieron una única dosis de 150 mg de **Ofev**[®] antes y después de dosis múltiples de 125 mg de bosentán dos veces al día en estado de equilibrio dinámico. Las proporciones ajustadas de la media geométrica (intervalo de confianza (IC) del 90 %) fueron 103 % (86 % - 124 %) y 99 % (91 % - 107 %) para la C_{max} y AUC_{0-tz} de nintedanib, respectivamente (n=13), lo cual indica que la coadministración de nintedanib y bosentán no alteró la farmacocinética de nintedanib.

Tratamiento concomitante con anticonceptivos hormonales orales

En un estudio farmacocinético específico, pacientes de sexo femenino con SSc-ILD recibieron una dosis única de una combinación de 30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel antes y después de la administración de 150 mg de nintedanib dos veces al día durante al menos 10 días. Las proporciones ajustadas de la media geométrica (intervalo de confianza (IC) del 90%) fueron 117% (108%-127%; C_{max}) y 101% (93%-111%; AUC_{0-tz}) para etinilestradiol y 101% (90%-113%; C_{max}) y 96% (91%-102%; AUC_{0-tz}) para levonorgestrel, respectivamente

Proyecto de prospecto

(n=15); lo cual indica que la coadministración de nintedanib no tiene efecto relevante en la exposición plasmática del etinilestradiol ni del levonorgestrel.

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, BCRP y P-gp *in vitro*, el cual se considera de escasa relevancia clínica. Lo mismo aplica a nintedanib en cuanto a ser un sustrato de OCT-1.

TOXICOLOGÍA

Toxicología general

Los estudios de toxicidad de dosis únicas en ratas y en ratones indicaron un bajo potencial de toxicidad aguda para nintedanib. En los estudios de toxicología de dosis repetidas en ratas, los efectos adversos (p. ej., engrosamiento de las placas epifisarias, lesiones de los incisivos) estuvieron mayormente relacionados con el mecanismo de acción (es decir, inhibición del VEGFR-2) de nintedanib. Estos cambios son efectos conocidos de otros inhibidores del VEGFR-2 y pueden considerarse efectos de la clase farmacológica.

Se observó un cuadro de diarrea y vómitos acompañado de una disminución del consumo de alimentos y descenso del peso corporal en los estudios de toxicidad efectuados en no roedores. No hubo evidencia de elevación de las enzimas hepáticas en ratas, perros ni monos *Cynomolgus*. Las elevaciones leves de las enzimas hepáticas que no se debieron a efectos adversos serios, como la diarrea, se observaron únicamente en los monos *Rhesus*.

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

Proyecto de prospecto

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.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

POSOLOGIA

El tratamiento con **Ofev**[®] debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las cuales Ofev[®] está indicado.

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

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

Ajustes de la dosis

Además de la instauración del tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de las reacciones adversas (véase las secciones: Advertencias y precauciones especiales y Reacciones adversas 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[®].

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de las transaminasas (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 las secciones: *Advertencias y precauciones especiales y Reacciones adversas*).

Proyecto de prospecto

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*).

Raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Ofev[®] (véanse las secciones Poblaciones especiales, Advertencias y precauciones especiales, Farmacocinética). Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere a priori ningún ajuste de la dosis de Ofev[®] (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 (clearance 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 Ofev[®] en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C) véase la sección *Farmacocinética*

Proyecto de prospecto

MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional. La cápsula no debe abrirse ni triturarse. En el caso de producirse contacto con el contenido de la cápsula, debe procederse de inmediato a efectuar un lavado de manos minucioso.

Modo de empleo/ manipulación

La cápsula no debe abrirse ni triturarse. En el caso de producirse contacto con el contenido de la cápsula, debe procederse de inmediato a efectuar un lavado de manos minucioso.

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*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

Trastornos gastrointestinales

- *Diarrea*

En los estudios clínicos (véase la sección *Estudios clínicos*), la diarrea fue el evento gastrointestinal, informado con más frecuencia. 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 los estudios INPULSIS[®] realizados en pacientes con FPI, se informó diarrea en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con **Ofev**[®] y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de **Ofev**[®] en el 10,7 % de los pacientes y a la discontinuación de **Ofev**[®] en el 4,4 % de los pacientes. En el estudio INBUILD[®] realizado en pacientes con otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo, se informó diarrea en el 66,9 % versus el 23,9 % de los pacientes tratados con **Ofev**[®] y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de **Ofev**[®] en el 16,0 % de los pacientes y a la interrupción del tratamiento con **Ofev**[®] en el 5,7 % de los pacientes.

En el estudio SENSIS[®] realizado en pacientes con SSc-ILD, se informó diarrea en el 75,7 % versus el 31,6 % de los pacientes tratados con **Ofev**[®] y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de **Ofev**[®] en el 22,2 % de los pacientes y a la interrupción de **Ofev**[®] en el 6,9 % de los pacientes (véase la sección *Reacciones*

Proyecto de prospecto

adversas).

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 reducción de la dosis o 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 Reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. En los estudios INPULSIS[®], las náuseas condujeron a la discontinuación del tratamiento con **Ofev**[®] en el 2,0 % de los pacientes y los vómitos condujeron a la discontinuación de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes. En el estudio INBUILD[®], la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción de tratamiento con **Ofev**[®] fue de 0,3 % y 0,9 % respectivamente.

En el estudio SENSIS[®], la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción del tratamiento con **Ofev**[®] fue del 2,1 % y 1,4 %, respectivamente.

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 con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal.

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 lesión hepática producida por el medicamento, incluso lesión hepática 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

Proyecto de prospecto

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 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 clínicos con **Ofev**[®] la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en los pacientes tratados con **Ofev**[®] o fue similar entre los grupos de tratamiento (**Ofev**[®] 10,3% versus placebo 7,8 % para INPULSIS[®]; **Ofev**[®] 11,1 % versus placebo 12,7 % para INBUILD[®]; **Ofev**[®] 11,1 % versus placebo 8,3 % para SENSISCIS[®]). La epistaxis no seria fue el evento de sangrado informado con mayor frecuencia.

Los eventos de sangrado serios se produjeron con frecuencias bajas en los 2 grupos de tratamiento (**Ofev**[®] 1,3 % versus placebo: 1,4% para INPULSIS[®]; **Ofev**[®] 0,9 % versus placebo 1,5 % para INBUILD[®]; **Ofev**[®] 1,4 % versus placebo 0,7% para SENSISCIS[®]).

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 clínicos. 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 clínicos:

Proyecto de prospecto

En los estudios clínicos los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes (Ofev® 2,5 % versus placebo 0,7 % para INPULSIS®; Ofev® 0,9 % versus placebo 0,9 % para INBUILD®; Ofev® 0,7 % versus placebo 0,7% para SENSCIS®).

En los estudios INPULSIS®, un porcentaje mayor de pacientes experimentó infartos de miocardio en el grupo de tratamiento con Ofev® (1,6 %) en comparación con el grupo de placebo (0,5 %), mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con **Ofev®** y el grupo tratado con placebo.

En los estudios INBUILD® y SENSCIS®, el infarto de miocardio se observó con frecuencia baja: **Ofev®** 0,9 % versus placebo 0,9 % para INBUILD®; Ofev® 0 % versus placebo 0,7 % para SENSCIS®.

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 aguda de miocardio.

Tromboembolia venosa

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

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 **Ofev®**, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Proyecto de prospecto

Perforaciones gastrointestinales

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con **Ofev**[®]. 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 (algunos mortales) 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.

Proteinuria de rango nefrótico

Después de la comercialización se consignaron muy pocos casos de proteinuria de rango nefrótico. Los hallazgos histológicos de los casos individuales fueron coherentes con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se observó reversión de los síntomas tras discontinuar **Ofev**[®]. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en pacientes que desarrollen signos o síntomas de síndrome nefrótico.

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

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos.

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.

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

Proyecto de prospecto

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

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 las reacciones adversas puede requerir la reducción de la dosis o 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.

Proyecto de prospecto

Coadministración con otros fármacos

La coadministración de nintedanib junto con bosentán no alteró la farmacocinética de nintedanib (véase la sección Farmacocinética).

La coadministración de nintedanib junto con anticonceptivos hormonales orales no alteró la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales orales en ningún grado relevante. (véase la sección Farmacocinética).

EMBARAZO, LACTANCIA Y FERTILIDAD

Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal (véase la sección Toxicología). Se debe advertir a las mujeres con potencial para procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con **Ofev**[®] y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces al inicio, durante el tratamiento con **Ofev**[®] y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco.

El nintedanib no afecta en gran medida la exposición plasmática del etinilestradiol ni del levonorgestrel (véase la sección Farmacocinética). La eficacia de los anticonceptivos hormonales orales puede verse comprometida por los vómitos y/o la diarrea u otros trastornos que afecten la absorción. Debe recomendarse a las mujeres que usan anticonceptivos hormonales orales y que experimenten estos trastornos que usen una alternativa anticonceptiva altamente eficaz.

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 (véase la sección Contraindicaciones). y deben realizarse pruebas de embarazo antes del inicio del tratamiento con **Ofev**[®] y durante el tratamiento, según corresponda.

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**[®], debe interrumpirse el tratamiento y la paciente deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto.

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.

Proyecto de prospecto

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

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**).

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

Resumen del perfil de seguridad

Ofev[®] ha sido estudiado en estudios clínicos realizados en 1529 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI), 663 pacientes con otras enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y 576 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en lo siguiente:

- Dos estudios aleatorizados, de diseño doble ciego, controlados con placebo, de Fase III en los que se comparó el tratamiento con **Ofev**[®] 150 mg dos veces al día frente a un placebo durante 52 semanas (INPULSIS[®] -1 e INPULSIS[®] -2) y en los que participaron 1061 pacientes con FPI.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de fase III en el que se comparó el tratamiento con **Ofev**[®] 150 mg dos veces al día contra placebo durante al menos 52 semanas en 663 pacientes con otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo (INBUILD[®]).
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de fase III, en el que se comparó el tratamiento con **Ofev**[®] 150 mg dos veces al día con placebo durante al menos 52 semanas y en el que participaron 576 pacientes con SSc-ILD (SENSCIS[®]).
- Los datos observados durante la experiencia posterior a la comercialización.

Proyecto de prospecto

En los estudios clínicos, las reacciones adversas asociadas con el uso de **Ofev**[®] que fueron informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas.

El perfil de seguridad de **Ofev**[®] en un estudio de extensión a largo plazo en pacientes con FPI, tratados durante un período de 1 a más de 5 años, fue concordante con el observado en los estudios de fase III (véase la sección Estudios clínicos).

Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, también véase 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.

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 9:

Ofev: Categorización de frecuencias de reacciones adversas al medicamento en pacientes con FPI, otras ILD fibrosantes crónicas con fenotipo progresivo y Ssc-ILD.

<i>Terminología de la clasificación por sistema y órgano del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas de nintedanib según el término literal de la CCDS TP del MedDRA (versión 16.1)</i>	<i>Categoría de frecuencias según los lineamientos de SmPC de la UE</i>		
		<i>FPI</i>	<i>Otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo</i>	<i>Ssc-ILD</i>
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito	Frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
	Descenso de peso	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos vasculares	Hipertensión	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Sangrado ¹	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Aneurismas y disecciones arteriales	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Náuseas	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Dolor abdominal	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes

Proyecto de prospecto

	Vómitos	Frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Pancreatitis	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepática producida por medicamentos	Poco frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Elevación de las enzimas hepáticas	Muy frecuentes	Muy frecuentes	Muy frecuentes
	Elevación de la alanina aminotransferasa	Frecuentes	Muy frecuentes	Frecuentes
	Elevación de la aspartato aminotransferasa	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Elevación de la gamma glutamiltransferasa	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre	Poco frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
	Hiperbilirrubinemia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
	Prurito	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Poco frecuentes
	Alopecia	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuentes	Frecuentes	Frecuentes
Trastornos renales y urinarios	Proteinuria	Poco frecuentes	Poco frecuentes	Frecuencia no conocida

¹Excepcionalmente LLT

ENSAYOS CLÍNICOS

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

La eficacia clínica de **Ofev**[®] 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 **Ofev**[®], en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El efecto del tratamiento fue concordante en ambos estudios. Véase la Tabla 1 para consultar 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

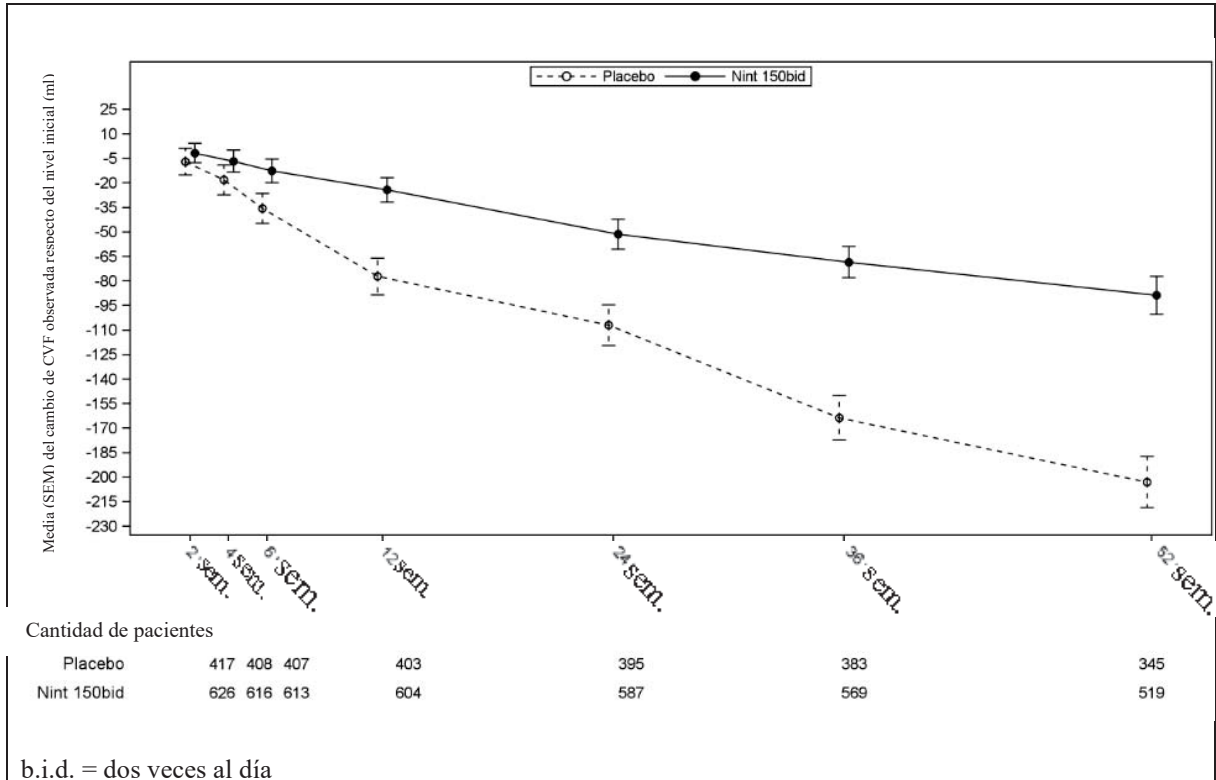
	INPULSIS [®] -1		INPULSIS [®] -2		INPULSIS [®] -1 e INPULSIS [®] -2 Combinados	
	Placebo	Ofev [®] 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev [®] 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev [®] 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	204	309	219	329	423	638
Tasa ¹ (SE) de disminución a lo largo de 52 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 Ofev[®] en la reducción de la tasa anual de disminución de la CVF fue confirmada en todos los análisis de sensibilidad previamente especificados.

Asimismo, se observaron efectos similares en otros criterios de valoración de la función pulmonar, p. ej., cambio respecto del nivel inicial en la CVF a la semana 52 y los análisis de respondedores por CVF que confirman también los efectos de Ofev[®] en la ralentización de la progresión de la enfermedad. Véase la Figura 1 para conocer la evolución del cambio respecto del nivel inicial 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.

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

Proyecto de prospecto

Análisis de respondedores por CVF

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

Proyecto de prospecto

Tabla 2 Proporción de respondedores por CVF en la semana 52 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 (<i>odds ratio</i> , 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 (<i>odds ratio</i> , 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 esperado, 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 esperado o muerte)

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

Proyecto de prospecto

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

Tabla 3: Frecuencia de pacientes con un descenso absoluto de ≥ 10 % en el porcentaje de CVF esperado 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
Cociente 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 SGRQ 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 Ofev[®] 150 mg dos veces al día. El deterioro de la HRQoL fue menor en el grupo de Ofev[®], 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 Ofev[®] 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 Ofev[®] (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 Ofev[®] 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 Ofev[®] en comparación

Proyecto de prospecto

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 Ofev[®] 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
Cociente 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 confirmados por un comité de adjudicación de evaluación ciega. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad preespecificado para el 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 Ofev[®] (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 la 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

Proyecto de prospecto

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 con Ofev[®] (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 Ofev[®] (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
Cociente de riesgos (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 Ofev[®] 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 Ofev[®] (-0,060 litro/año, N=84) que en la rama de placebo (-0,190 litro/año, N=83). La diferencia estimada entre los grupos de tratamiento fue 0,131 litro/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 la semana 52 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 Ofev[®] lo cual indica una calidad de vida relacionada con la salud estable. La diferencia media estimada para Ofev[®] en comparación con el placebo fue -6,12 (CI 95 %: -10,57, -1,67; p = 0,0071).

Proyecto de prospecto

El número de pacientes con exacerbaciones agudas de la FPI a lo largo de 52 semanas fue más bajo en el grupo de Ofev[®] (2,3 %, N = 86) en comparación con el grupo de placebo (13,8 %, N = 87). El cociente de riesgos (HR) estimado de Ofev[®] frente al placebo fue 0,16 (CI 95 % 0,04, 0,71; p = 0,0054).

Tratamiento a largo plazo con Ofev[®] en pacientes con FPI (INPULSIS[®]-ON)

Un estudio de extensión abierto de Ofev[®] incluyó 734 pacientes con FPI. Algunos pacientes fueron tratados con Ofev[®] durante más de 5 años. Los pacientes que completaron el período de tratamiento de 52 semanas en el estudio INPULSIS[®] recibieron tratamiento abierto con Ofev[®] en el estudio de extensión INPULSIS[®]-ON. La mediana del tiempo de exposición para los pacientes tratados con Ofev[®] en ambos estudios, INPULSIS[®] e INPULSIS[®]-ON, fue de 44,7 meses (rango 11,9-68,3). La tasa anual ajustada de disminución de la CVF a lo largo de 192 semanas fue -135,1 (5,8) ml/año en todos los pacientes tratados y fue concordante con la tasa anual de disminución de la CVF en los pacientes tratados con Ofev[®] en los estudios INPULSIS[®] de fase III (-113,6 ml por año). El perfil de eventos adversos de Ofev[®] en INPULSIS[®]-ON fue similar al de los estudios de fase III INPULSIS[®].

Pacientes con FPI con deterioro de la función pulmonar avanzado (INSTAGE[®])

En un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos se evaluó la eficacia y la seguridad de Ofev[®] coadministrado con sildenafil oral, en comparación con el tratamiento con Ofev[®] solo, en 273 pacientes con FPI y deterioro de la función pulmonar avanzado (DLCO < 35 % estimado) durante 24 semanas.

La disminución de la CVF en los pacientes tratados Ofev[®] solo fue concordante con la disminución de la CVF en los pacientes con menor avance de la enfermedad y tratados con Ofev[®] en los estudios de fase III INPULSIS[®]. La adición de sildenafil a Ofev[®] no brindó un beneficio significativo en términos de calidad de vida vs. la monoterapia de Ofev[®]. El perfil de seguridad y tolerabilidad de Ofev[®] en los pacientes con FPI con deterioro de la función pulmonar avanzado fue concordante con el observado en los estudios de fase III INPULSIS[®]. El perfil de eventos adversos de la combinación de Ofev[®] y sildenafil fue coherente con el perfil de seguridad establecido de cada componente, sin aumento de los eventos adversos serios o mortales en comparación con la monoterapia de Ofev[®].

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 Ofev[®] y pirfenidona en un estudio clínico abierto, aleatorizado, exploratorio de 150 mg de Ofev[®] dos veces al día con agregado de pirfenidona (con ajuste de dosis a 801 mg tres veces al día) en comparación con monoterapia de Ofev[®] 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 Ofev[®] en comparación con la monoterapia de nintedanib, respectivamente.

Proyecto de prospecto

La media (SE) de cambios absolutos en la CVF desde el inicio 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).

Otras enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo

Se ha estudiado la eficacia clínica de Ofev® en pacientes con ILD crónica fibrosante con fenotipo progresivo en un estudio doble ciego, aleatorizado, comparativo con placebo, de fase III (INBUILD®). Se excluyó a los pacientes con FPI. Los pacientes con diagnóstico clínico de ILD crónica fibrosante fueron seleccionados en función del nivel de fibrosis (> 10 % de extensión de la fibrosis) según tomografía computada de alta resolución (HRCT) y si presentaban signos clínicos de progresión. Un total de 663 pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir Ofev® 150 mg dos veces al día o placebo equivalente por al menos 52 semanas. La mediana de exposición a Ofev® durante todo el estudio fue de 17,4 meses y la media de exposición a Ofev® durante todo el estudio fue de 15,6 meses. La aleatorización se estratificó de acuerdo al patrón fibrótico con base en las HRTC evaluadas por un comité central. Cuatrocientos doce pacientes que presentaron patrones fibróticos compatibles con neumonía intersticial usual (UIP) en la HRTC y 251 pacientes con otros patrones fibróticos observados en la HRCT fueron aleatorizados. Se establecieron dos poblaciones principales para los análisis de este estudio: todos los pacientes (la población total) y los pacientes que presentaron patrones fibróticos compatibles con UIP en la HRCT. Los pacientes con otros patrones fibróticos determinados por la HRCT representaron la población “complementaria”.

El criterio de valoración primario fue la tasa anual de disminución de la capacidad vital forzada (CVF) (expresada en ml) a lo largo de 52 semanas. Los criterios de valoración secundarios clave fueron el cambio absoluto respecto del nivel inicial en el puntaje total del Cuestionario de King sobre enfermedades pulmonares intersticiales difusas (K-BILD) en la semana 52, el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación aguda de la ILD o la muerte durante un período de 52 semanas y el tiempo transcurrido hasta la muerte durante un período de 52 semanas.

La edad promedio de los pacientes (desvío estándar [SD, min-max) fue de 65,8 (9,8, 27-87) años y la media del porcentaje de la CVF fue 69,0 % del valor predicho (15,6, 42-137). Los grupos de diagnóstico clínico subyacentes al de ILD representados en el estudio fueron: neumonitis por hipersensibilidad (26,1 %), ILDs autoinmunitarias (25,6 %), neumonía intersticial idiopática no específica (18,9 %), neumonía intersticial idiopática inclasificable (17,2 %) y otras ILD (12,2 %).

Tasa anual de disminución de la CVF

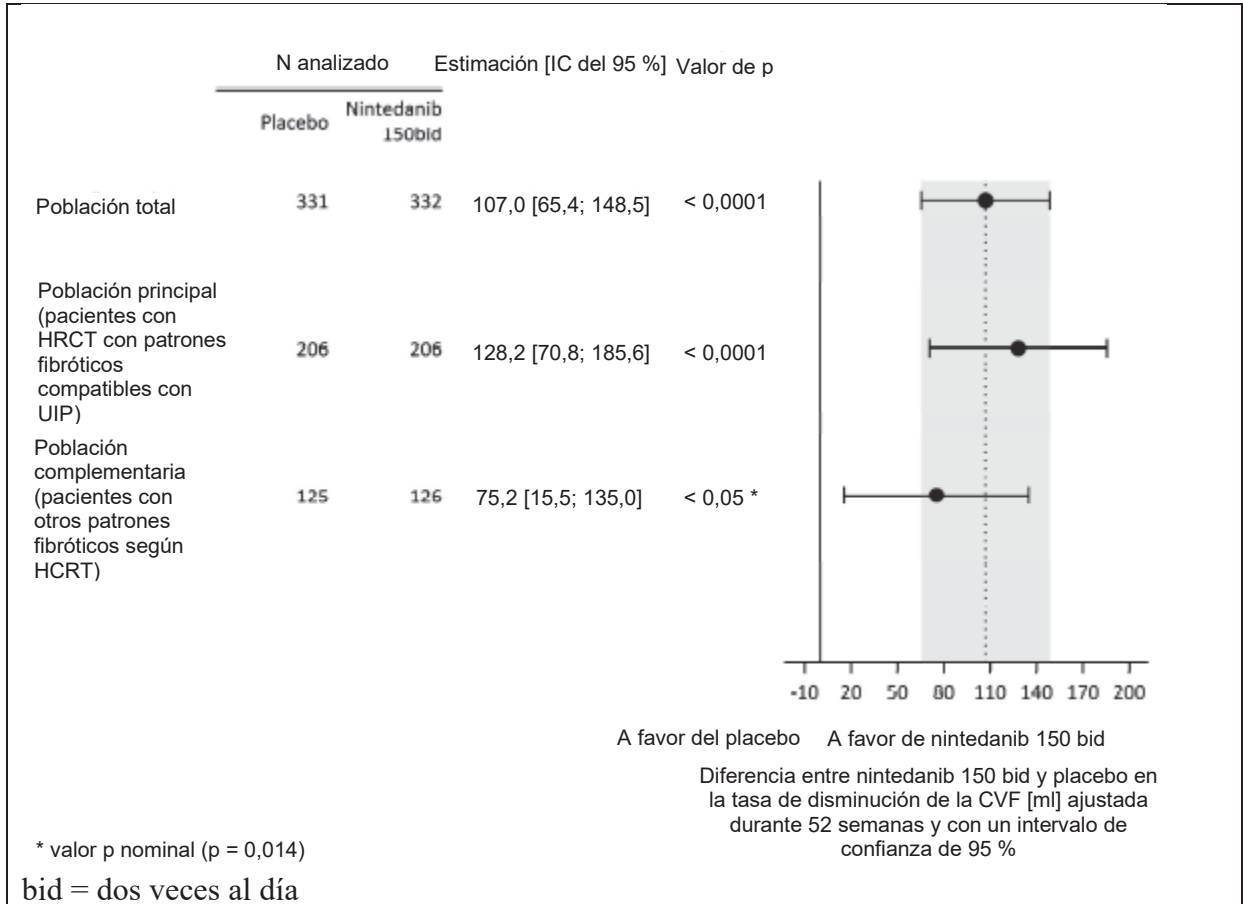
La tasa anual de disminución de la CVF (expresada en ml) a lo largo de 52 semanas se redujo considerablemente en 107,0 ml en los pacientes en tratamiento con Ofev® respecto de los pacientes que recibieron placebo (tabla 6); esto equivalió a un efecto relativo del tratamiento del 57,0 %.

Proyecto de prospecto
Tabla 6 Tasa anual de disminución de la CVF (ml) a lo largo de 52 semanas

	Placebo	Ofev [®] 150 mg dos veces al día
Cantidad de pacientes analizados	331	332
Tasa ¹ (SE) de disminución a lo largo de 52 semanas	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Comparación frente al placebo		
Diferencia ¹		107,0
IC del 95 %		(65,4, 148,5)
Valor p		< 0,0001
¹ Basado en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, patrones en HRCT, efectos fijos y continuos del tiempo, CVF inicial [expresada en ml], incluidas las interacciones de tratamiento por período y de nivel inicial por período.		

Se observaron resultados similares en la población de pacientes con HRCT con patrones fibróticos compatibles con UIP: la tasa anual de disminución de la CVF fue -211,1 ml/año en el grupo placebo (n = 206) y -82,9 ml/año en el grupo en tratamiento con OFEV[®] (n = 206). La diferencia entre los grupos de tratamiento fue 128,2 ml/año (IC del 95 %: 70,8, 185,6; p < 0,0001). Asimismo, el efecto del tratamiento fue consistente en la población complementaria que presentó otros patrones fibróticos en la HRCT. La tasa anual de disminución de la CVF fue -154,2 ml/año en el grupo placebo (n = 125) y -79,0 ml/año en el grupo de tratamiento con OFEV[®] (n = 126). La diferencia entre los grupos de tratamiento fue 75,2 ml/año (IC del 95 %: 15,5, 135,0) con un valor p nominal < 0,05 (p = 0,014). (Figura 2)

Figura 2 Diagrama de bosque de la tasa anual de disminución de la CVF (expresada en ml) de las poblaciones de pacientes durante 52 semanas.

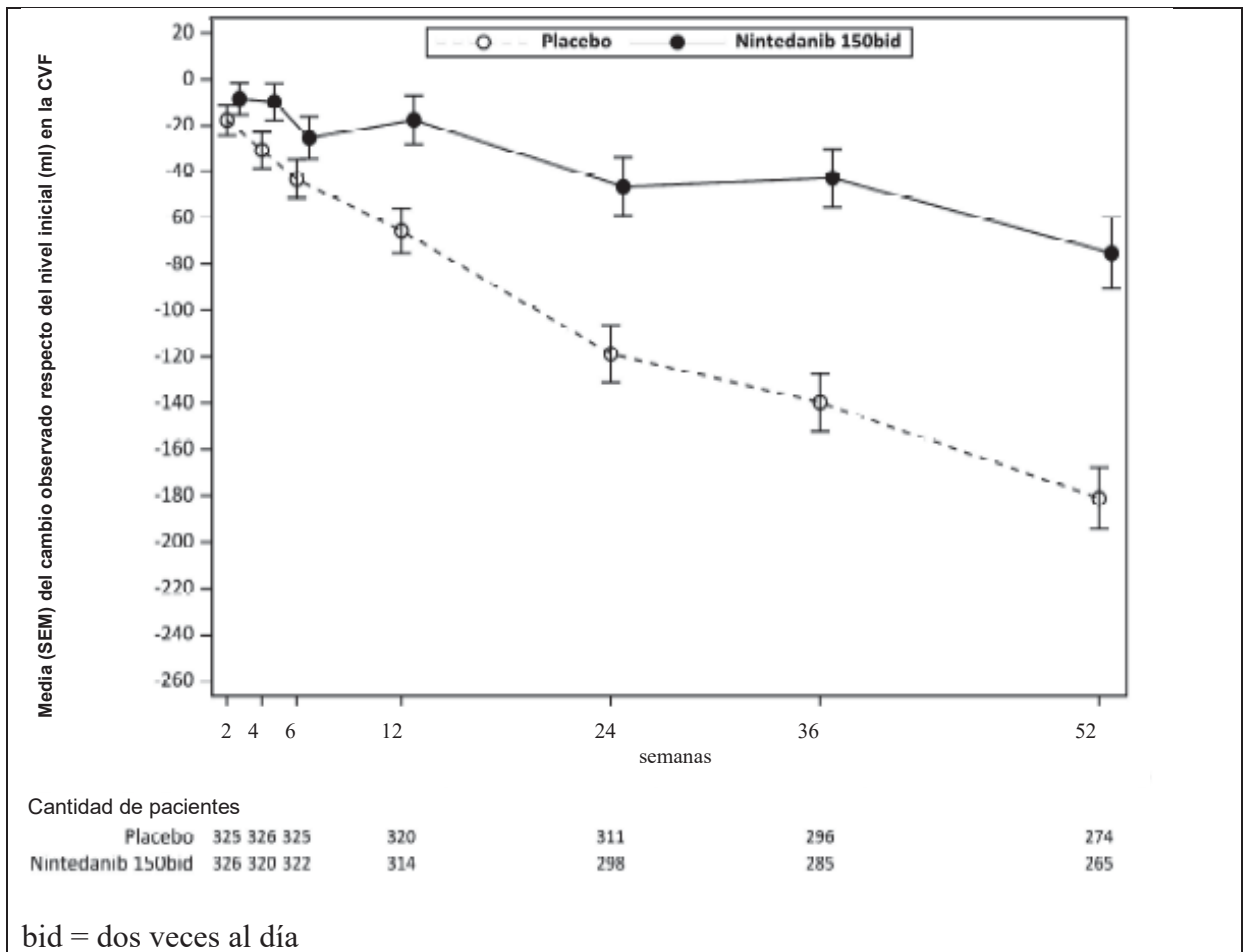
Proyecto de prospecto


La robustez del efecto de OFEV® en la reducción de la tasa anual de disminución de la CVF quedó confirmada en todos los análisis de sensibilidad previamente especificados y se observaron resultados uniformes en todos los subgrupos previamente especificados (por ej., género, grupo etario, raza, porcentaje inicial de la CVF predicho y grupo de diagnóstico clínico subyacente al de ILD).

En la figura 3 se observa la evolución con el tiempo del cambio en la CVF inicial en los grupos de tratamiento.

Proyecto de prospecto

Figura 3 Media (SEM) del cambio respecto del nivel inicial (ml) en la CVF observada a lo largo de 52 semanas



Asimismo, se observaron efectos favorables de Ofev[®] sobre el cambio absoluto respecto del nivel inicial de la media ajustada del porcentaje de la CVF previsto en la semana 52. El cambio absoluto respecto del nivel inicial de la media ajustada del porcentaje de la CVF previsto en la semana 52 fue inferior en el grupo de tratamiento con nintedanib (-2,62 %) que en el grupo placebo (-5,86 %). La diferencia en la media ajustada entre los grupos de tratamiento fue 3,24 (IC del 95 %: 2,09, 4,40, p nominal < 0,0001).

Análisis de respondedores por CVF

La proporción de respondedores por CVF, definida como los pacientes con una disminución relativa en el porcentaje de la CVF predicho que no supera el 5 %, fue superior en el grupo de tratamiento con Ofev[®] que en el grupo placebo. Se observaron resultados similares en análisis que utilizaron un umbral del 10 % (tabla 7).

Tabla 7 Proporción de respondedores por CVF en la semana 52 del estudio INBUILD®

	Placebo	Ofev® 150 mg dos veces por día
Cantidad de pacientes analizados	331	332
Umbral del 5 %		
Cantidad (%) de respondedores por CVF ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Comparación con placebo		
Cociente de probabilidades ²		2,01
IC del 95 %		(1,46, 2,76)
Valor p nominal		< 0,0001
Umbral del 10 %		
Cantidad (%) de respondedores por CVF ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Comparación con placebo		
Cociente de probabilidades ²		1,42
IC del 95 %		(1,04, 1,94)
Valor p nominal		0,0268
¹ Los pacientes respondedores son aquellos cuya disminución relativa no es superior a 5 % o a 10 % del porcentaje de la CVF previsto en función del umbral y que cuentan con una evaluación de la CVF a las 52 semanas (los pacientes con datos faltantes en la semana 52 se consideraron no respondedores). ² En base a un modelo de regresión logística con la covariable continua porcentaje inicial de la CVF previsto y la covariable binaria HRCT.		

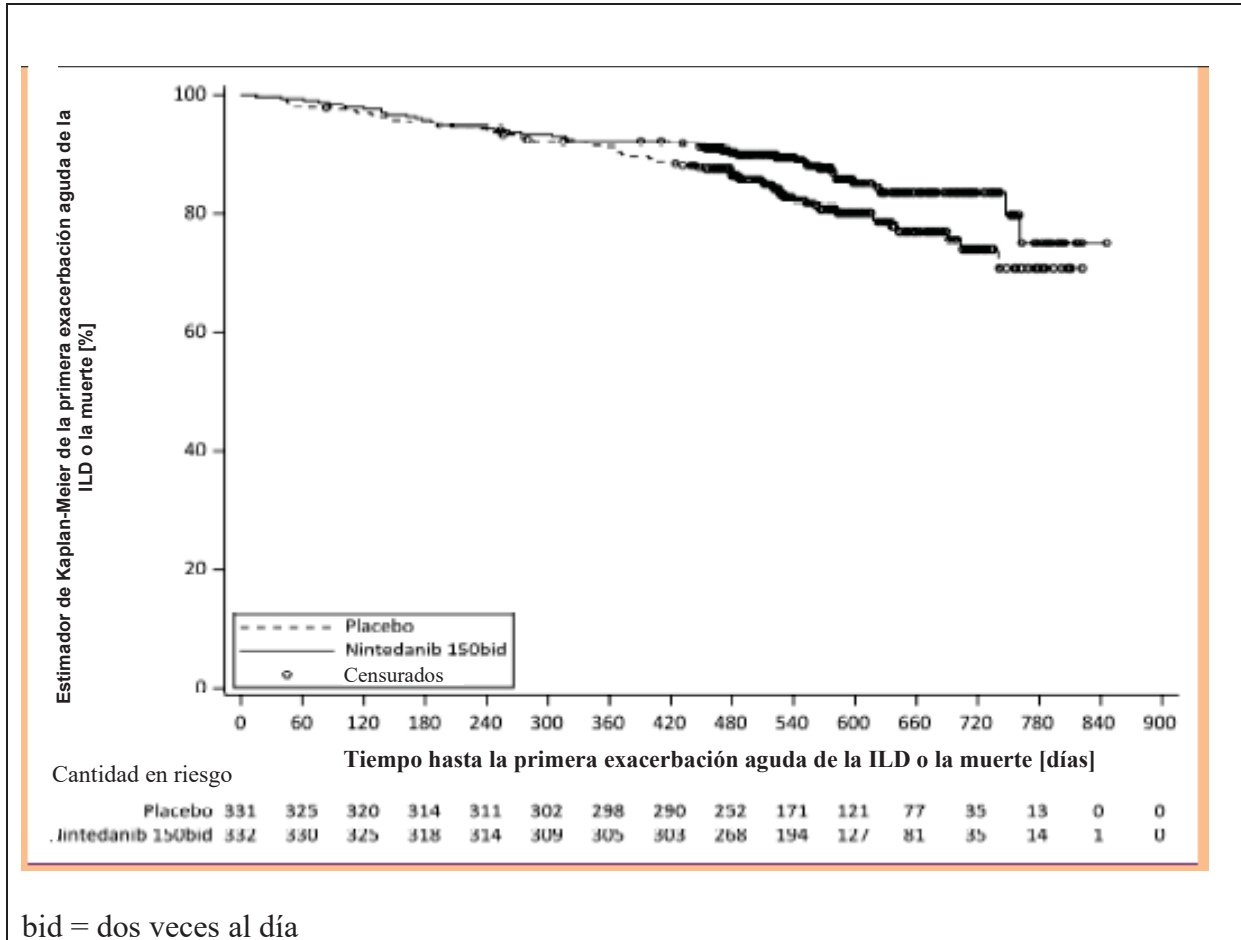
Tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación aguda de la ILD o la muerte

La proporción de pacientes que presentaron al menos un primer episodio de exacerbación aguda de la ILD o murieron durante el transcurso de las 52 semanas fue 7,8 % en el grupo de tratamiento con Ofev® y 9,7 % en el grupo placebo. El riesgo de sufrir un primer episodio de exacerbación aguda de la ILD o la muerte fue inferior en número en el grupo que recibía tratamiento con Ofev® en comparación con placebo: HR 0,80 (IC del 95 %: 0,48, 1,34; p nominal = 0,3948).

A partir del análisis de los datos de todo el estudio, se observó que el riesgo de padecer una primera exacerbación aguda de la ILD o la muerte disminuyó aún más en el grupo en tratamiento con Ofev® que en el grupo placebo: el HR fue 0,67 (IC del 95 %: 0,46, 0,98; p nominal = 0,0387); esto indica una disminución del 33 % en el riesgo de sufrir una primera exacerbación aguda de la ILD o la muerte en los pacientes tratados con Ofev® en comparación con los que recibieron el placebo (Figura 4).

Proyecto de prospecto

Figura 4 Estimador de tiempo de Kaplan-Meier hasta la primera exacerbación aguda de la ILD o la muerte durante todo el estudio



bid = dos veces al día

Análisis de supervivencia

La proporción de pacientes que murieron durante las 52 semanas fue 4,8 % en el grupo de tratamiento con Ofev® en comparación con 5,1 % en el grupo placebo. El HR fue 0,94 (IC del 95 %: 0,47, 1,86; p nominal = 0,8544).

De acuerdo con el análisis de los datos de todo el estudio, el riesgo de muerte fue inferior en el grupo de tratamiento con Ofev® que en el grupo placebo. El HR fue 0,78 (IC del 95 %: 0,50, 1,21; p nominal = 0,2594). Esto indica una reducción del 22 % en el riesgo de muerte entre los pacientes tratados con Ofev® respecto de los que recibieron el placebo.

Tiempo hasta la progresión (≥ 10 % disminución absoluta en el % de CVF previsto) o la muerte

En el estudio INBUILD®, el riesgo de progresión (≥ 10 % disminución absoluta en el porcentaje de CVF predicho) o de muerte se redujo en los pacientes tratados con Ofev®. La proporción de pacientes que presentaron un episodio a lo largo de 52 semanas fue 25,6 % en el grupo de tratamiento con Ofev® y 37,5 % en el grupo placebo. El HR fue 0,65 (IC del 95 %: 0,49, 0,85; p nominal = 0,0017).

Proyecto de prospecto

De acuerdo con el análisis de los datos de todo el estudio, la proporción de pacientes que experimentó un episodio de progresión (≥ 10 % disminución absoluta en el porcentaje de CVF predicho) o la muerte fue 40,4% en el grupo de tratamiento con Ofev® y 54,7 % en el grupo placebo. El HR fue 0,66 (IC del 95 %: 0,53, 0,83; p nominal = 0,0003). Esto indica una reducción del 34 % en el riesgo de progresión (≥ 10 % disminución absoluta en el porcentaje de CVF predicho) o la muerte entre los pacientes tratados con Ofev® en comparación con los que recibieron placebo.

Calidad de vida

En el estudio INBUILD®, se midió la calidad de vida relacionada con la salud a las 52 semanas por medio de:

- cambio absoluto respecto del nivel inicial del puntaje total del Cuestionario de King sobre enfermedades pulmonares intersticiales difusas (K-BILD) (rango de 0 a 100; los puntajes más altos indican un mejor estado de salud)
- cambio absoluto respecto del nivel inicial del puntaje correspondiente al síntoma disnea de Viviendo con fibrosis pulmonar (L-PF) (rango de 0 a 100; los puntajes más altos indican un mayor deterioro)
- cambio absoluto respecto del nivel inicial del puntaje correspondiente al síntoma tos de Viviendo con fibrosis pulmonar (L-PF) (rango de 0 a 100; los puntajes más altos indican un mayor deterioro)

El cambio de la media ajustada respecto del valor inicial en el puntaje total de K-BILD de la semana 52 fue -0,79 unidades en el grupo placebo y 0,55 en el grupo de tratamiento con Ofev®. La diferencia entre los grupos de tratamiento fue 1,34 (IC del 95 %: -0,31, 2,98; p nominal: 0,1115).

El cambio absoluto de la media ajustada respecto del nivel inicial del puntaje correspondiente al síntoma disnea de L-PF en la semana 52 fue 4,28 en el grupo de tratamiento con Ofev® en comparación con 7,81 en el grupo placebo. La diferencia en la media ajustada entre los grupos a favor de Ofev® fue -3,53 (IC del 95 %: -6,14, -0,92; p nominal = 0,0081). El cambio absoluto de la media ajustada respecto del nivel inicial del puntaje correspondiente al síntoma tos de L-PF en la semana 52 fue -1,84 en el grupo de tratamiento con Ofev® en comparación con 4,25 en el grupo placebo. La diferencia en la media ajustada entre los grupos a favor de Ofev® fue -6,09 (IC del 95 %: -9,65, -2,53; p nominal = 0,0008).

Proyecto de prospecto

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD)

Se ha estudiado la eficacia clínica de Ofev® en pacientes con SSc-ILD en un estudio doble ciego, aleatorizado, comparativo con placebo, de fase III (SENSCIS®). Los pacientes fueron diagnosticados con SSc-ILD sobre la base de los criterios de clasificación para la SSc establecidos en 2013 por el Colegio de Reumatología de Estados Unidos (American College of Rheumatology) / Liga Europea contra el Reumatismo (European League Against Rheumatism) y de una tomografía computada de tórax de alta resolución (HRCT) realizada dentro de los 12 meses previos. Un total de 580 pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir Ofev® 150 mg dos veces al día o placebo equivalente durante al menos 52 semanas, de los cuales 576 pacientes recibieron tratamiento. La aleatorización se estratificó de acuerdo con el estado de Anticuerpos anti-Topoisomerasa (ATA) Algunos pacientes permanecieron ciego al tratamiento por hasta 100 semanas (mediana de exposición de Ofev® 15,4 meses; media de exposición de Ofev® 14,5 meses).

El criterio de valoración primario fue la tasa anual de disminución de la capacidad vital forzada (CVF) a lo largo de 52 semanas. Los criterios de valoración secundarios clave fueron el cambio absoluto respecto del nivel inicial en el puntaje de piel de Rodnan modificado (mRSS) en la semana 52 y el cambio absoluto respecto del nivel inicial en el puntaje total del Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ) en la semana 52.

En la población general, el 75,2 % de los pacientes eran de sexo femenino. La edad promedio (desvío estándar [SD, Mín.-Máx.]) era de 54,0 (12,2; 20-79) años. En general, el 51,9 % de los pacientes presentaba esclerosis sistémica cutánea (SSc) difusa y el 48,1 % padecía SSc cutánea limitada. El tiempo promedio (SD) desde la primera aparición de un síntoma no asociado a la enfermedad de Raynaud fue 3,49 (1,7) años. El 49,0 % de los pacientes permanecieron en tratamiento estable con micofenolato en el nivel inicial (46,5% micofenolato mofetilo, 1,9% micofenolato sódico, 0,5 % ácido micofenólico). El perfil de seguridad en los pacientes tratados con o sin micofenolato en el nivel inicial fue similar.

Tasa anual de declinación de la CVF

Proyecto de prospecto

La tasa anual de declinación de la CVF (en ml) a lo largo de las 52 semanas se redujo significativamente en 41,0 ml en los pacientes que recibieron Ofev[®], en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 8), lo que corresponde a un efecto relativo del tratamiento del 43,8 %.

Tabla 8 Tasa anual de declinación de la CVF (mL) a lo largo de 52 semanas

	Placebo	Ofev [®] 150 mg dos veces al día
Cantidad de pacientes analizados	288	287
Tasa ¹ (SE) de declinación a lo largo de 52 semanas	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Comparación frente al placebo		
Diferencias ¹		
IC del 95 %		(2,9; 79,0)
Valor p		<0,05

¹ Basado en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, estado ATA, sexo, efectos continuos fijos en el tiempo, CVF inicial [ml], edad, altura, incluidas las interacciones de tratamiento por período y de nivel inicial por período. El efecto aleatorio se incluyó para intercepto y tiempo específicos del paciente. Los errores “paciente por paciente” fueron modelados por una matriz de varianza-covarianza no estructurada. La variabilidad entre individuos fue modelada por una matriz de varianza-covarianza de componentes de varianza.

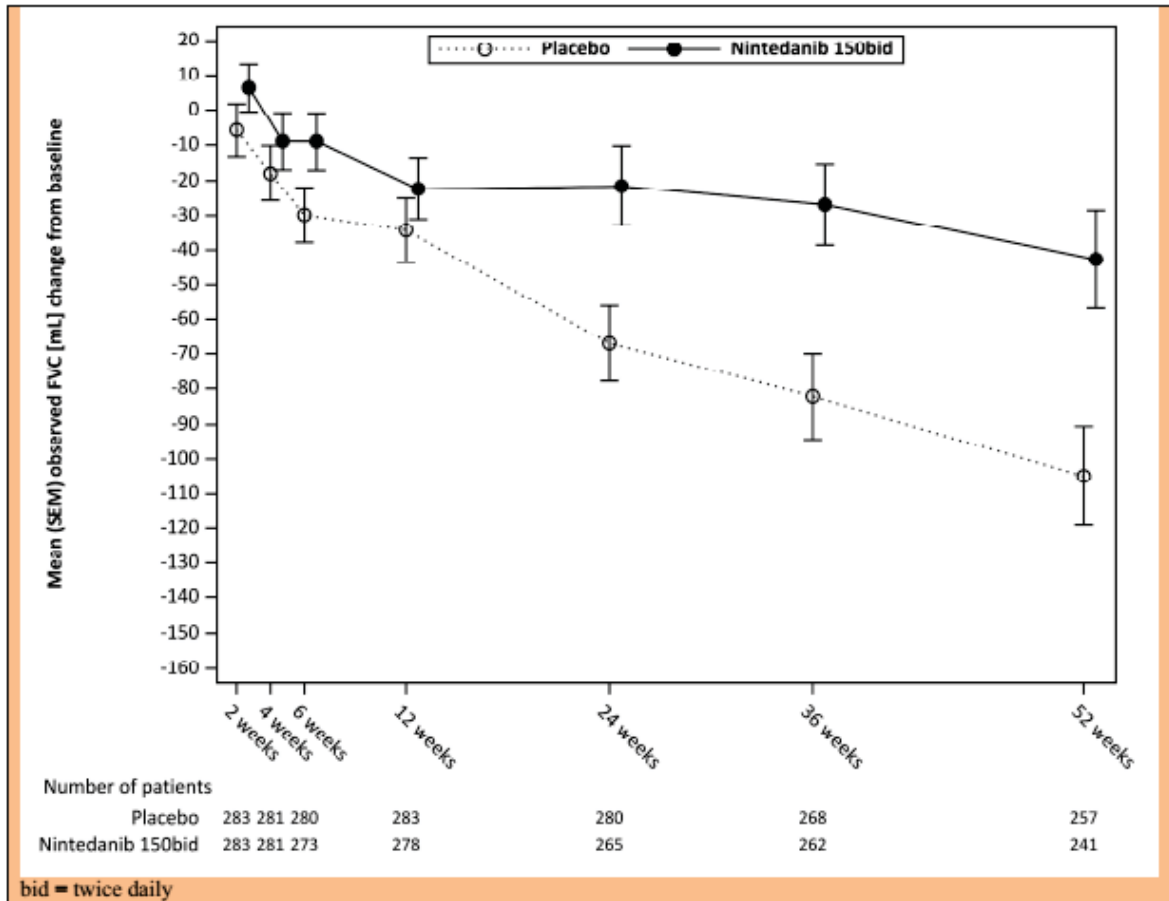
El efecto de Ofev[®] en la reducción de la tasa anual de disminución de la CVF fue similar en todos los análisis de sensibilidad previamente especificados, y no se detectó heterogeneidad en los subgrupos prespecificados (por ej, por edad, sexo o uso de micofenolato).

Asimismo, se observaron efectos similares en otros criterios de valoración de la función pulmonar, p. ej., cambio absoluto respecto del nivel inicial en la CVF en ml a la semana 52 (Figura 5 y Tabla 9) y tasa de disminución de la CVF en porcentaje esperado a lo largo de 52 semanas (Tabla 8) que confirman también los efectos de Ofev[®] en la ralentización de la progresión de SSc-ILD. Además, menos pacientes del grupo tratado con Ofev[®] tuvo una declinación absoluta de la CVF >5 % predicho (20,6 % en el grupo tratado con Ofev[®] frente al 28,5 % en el grupo tratado con placebo, OR=0,65; P=0,0287). La disminución relativa de la CVF en ml>10 % fue similar entre ambos grupos (16,7 % en el grupo de Ofev[®] frente al 18,1 % en el grupo placebo, OR=0,91, p=0,6842). En estos análisis, los valores faltantes de CVF en la semana 52 se imputaron con el peor valor del paciente durante el tratamiento.

Proyecto de prospecto

Un análisis exploratorio de datos de hasta 100 semanas (duración máxima del tratamiento en SENSISCIS®) sugirió que el efecto del tratamiento con OFEV® en la ralentización de la progresión de la SSc-ILD perduró más allá de las 52 semanas.

Figura 5 Media (SEM) del cambio respecto del nivel inicial (ml) en la CVF observada a lo largo de 52 semanas



Proyecto de prospecto

Tabla 9

Cambio absoluto respecto del nivel inicial en la CVF (mL) a lo largo de 52 semanas

	Placebo	Ofev [®] 150 mg dos veces al día
Cantidad de pacientes analizados	288	288
Media (SD) en el nivel inicial	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Media ¹ (SE) del cambio respecto del nivel inicial en la semana 52	101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Comparación frente al placebo		
Media ¹		46,4
IC del 95 %		(8,1; 84,7)
Valor p		<0,05
¹ Basado en un modelo MMRM con efectos categóricos fijos de estado ATA, visita, interacción de tratamiento por visita, interacción de nivel inicial por visita, edad, sexo y altura. La visita fue la medida repetida. Los errores "paciente por paciente" fueron modelados por una matriz de varianza-covarianza no estructurada. La media ajustada se basó en todos los pacientes analizados en el modelo (no solo en pacientes con un valor inicial y medición en la semana 52).		

Tabla 10

Tasa anual de disminución de la CVF (% esperado) a lo largo de 52 semanas

	Placebo	Ofev [®] 150 mg dos veces al día
Cantidad de pacientes analizados	288	287
Tasa ¹ (SE) de disminución a lo largo de 52 semanas	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Comparación frente al placebo		
Diferencias ¹		1,15
IC del 95 %		(0,09; 2,21)
Valor p		<0,05
¹ Basado en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, estado ATA, efectos fijos y continuos del tiempo, CVF inicial [% pronosticado], incluidas las interacciones de tratamiento por período y de nivel inicial por período. El efecto aleatorio se incluyó para intercepto y tiempo específicos del paciente. Los errores "paciente por paciente" fueron modelados por una matriz de varianza-covarianza no estructurada. La variabilidad entre individuos fue modelada por una matriz de varianza-covarianza de componentes de varianza.		

Proyecto de prospecto

Cambio respecto del nivel inicial en el puntaje de piel de Rodnan modificado (mRSS) en la semana 52

La media ajustada del cambio absoluto respecto del nivel inicial en el mRSS en la semana 52 fue similar entre el grupo tratado con Ofev® (-2,17 (IC del 95 % -2,69, -1,65)) y el grupo tratado con placebo (-1,96 (IC 95 % -2,48, -1,45)). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue -0,21 (IC 95 % -0,94, 0,53; p = 0,5785).

Cambio respecto del nivel inicial en el puntaje total del Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ) en la semana 52

La media ajustada del cambio absoluto respecto del nivel inicial de la media ajustada en el puntaje total del SGRQ en la semana 52 fue similar entre el grupo tratado con Ofev® (0,81 (IC 95 % -0,92, 2,55)) y el grupo tratado con placebo (-0,88 (IC 95 % -2,58, 0,82)). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue 1,69 (IC 95 % CI -0,73, 4,12; p = 0,1711).

Análisis de la supervivencia

La mortalidad a lo largo de todo el estudio fue similar entre el grupo tratado con Ofev® (N = 10; 3,5 %) y el grupo tratado con placebo (N = 9; 3,1 %). El análisis del tiempo hasta la muerte durante todo el estudio arrojó una HR de 1,16 (IC 95 % 0,47, 2,84; p = 0,7535).

Efecto sobre el intervalo QT

Se efectuaron y se analizaron mediciones de QT/QTc a partir de un estudio específico en el cual se comparó la monoterapia de nintedanib frente a la monoterapia de sunitinib en pacientes con carcinoma renal. En este estudio, dosis únicas orales de 200 mg de nintedanib y dosis múltiples orales de 200 mg de nintedanib administradas dos veces al día durante 15 días no prolongaron el intervalo QTcF.

Población pediátrica

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

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.

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.

Proyecto de prospecto

"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:

V.21

Este medicamento es libre de gluten y lactosa.

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS





República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2021-66469939- BOEHRINGER - Prospectos - Certificado N58.013

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 38 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.24 06:10:46 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.24 06:10:47 -03:00