



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

8 0 6 7

BUENOS AIRES, 25 JUL 2016

VISTO el Expediente Nº 1-0047-003277-15-9 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., en representación de la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial OFEV, ingrediente farmacéutico activo NINTEDANIB, a los fines de su importación a la República Argentina, indicada para el tratamiento de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que "quedan sometidos a la presente Ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8 0 6 7

en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades".

Que el artículo 2º de la citada Ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos "según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor."

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8 0 6 7

solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT N° 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 1223/1244 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que las áreas técnicas informan que los estudios fármaco- dinámicos y fármaco-toxicológicos así como los estudios de farmacología clínica presentados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) fue considerado adecuado por las dos áreas técnicas intervinientes.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8 0 6 7

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas que la Food and Drug Administration (FDA según sus siglas en inglés) de EEUU aprobó el producto en octubre de 2014, y que la EMA (European Medicine Agency) hizo lo propio en enero de 2015.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable a fs. 1245/1248 en el cual, estimando adecuada la presentación del registro del producto bajo el régimen de la Disposición ANMAT N° 4622/12, en atención a las características fisiopatológicas de la enfermedad, la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática y por el particular mecanismo de acción, sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal OFEV/NINTEDANIB.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

3067

16.463 y Disposición ANMAT N° 4622/12, las características especiales del IFA Nintedanib y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA) y por la EMA, corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales al producto OFEV, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información pertinente para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha del Certificado autorizante.

Que la firma peticionante presentó el Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES) que se encuentra aprobado de acuerdo a la documentación agregada a fs. 1137-1150; 1211; 1214-1215.

Que asimismo a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo en los pacientes del país, el patrocinante deberá presentar para la re inscripción los resultados del Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), el que deberá ser aprobado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, debiendo contener: Información actualizada sobre eficacia y efectividad terapéutica según resultados de pacientes en el país, recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento OFEV/NINTEDANIB la guía de manejo de la medicación



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

8 0 6 7

para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92, 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase "BAJO CONDICIONES ESPECIALES" la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial OFEV y nombre genérico NINTEDANIB, la que será importada a la República Argentina por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., en representación de la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein., con



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

8 0 6 7

los datos identificatorios característicos que obran en el Anexo I, que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos del Proyecto de Rótulo del envase primario, Proyecto de Rótulo del envase secundario, Proyecto de Prospecto para Profesionales e información para pacientes y el Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad, que figuran como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un (1) año, contado a partir de la fecha del Certificado autorizante.

ARTICULO 6º - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES),



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

8 0 6 7

tratados con OFEV/NINTEDANIB, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7º - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8º de la Ley 16.463.

ARTICULO 8º - Establécese que la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., en representación de la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein., deberá cumplir con el Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado según la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente.

ARTICULO 9º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10º - Incorpórese el producto OFEV/NINTEDANIB de Boehringer Ingelheim S.A. al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11º - Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

8 0 6 7

la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-003277-15-9

DISPOSICIÓN N°: 8 0 6 7



Dr. ROBERTO LEDESMA  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº **8 0 6 7**

Nombre comercial: OFEV.

Nombre/s genérico/s: NINTEDANIB.

Nombre o razón social: BOEHRINGER INGELHEIM S.A., en representación de la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein.

Lugar/es de elaborador/es: Catalent Germany Eberbach GmbH., Gammelsbacher Str. 2 (64912), Eberbach, Alemania (a Granel); Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG, Binger Strasse 173 (55216) Ingheleim am Rheim, Alemania (Acondicionamiento Primario y Secundario); PharmLog Pharma Logistik GmbH, Siemensstrasse 1, (59199) Bönen, Alemania y Stegemann Lohnverpackung & Logistischer Service e. K., Up´n Nien Esch 14 Greven (48268) Alemania (Acondicionamiento Primario y Secundario Alternativo).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propios: Juana Azurduy 1534, C.A.B.A.

País de Origen: Alemania

País de procedencia: Alemania.

País de Consumo: Alemania.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CÁPSULAS BLANDAS.

Nombre comercial: OFEV.

Clasificación ATC: L01XE31.

Indicación/es autorizada/s: Fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Concentración/es: 100 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: NINTEDANIB (como etansulfonato) 100 mg.

Excipientes: Triglicéridos de cadena media 107,40 mg; Grasa dura 51,00 mg;

Lecitina (E322) 1,20 mg. Composición de la cápsula: gelatina 111,24 mg; Glicerina

al 85% 49,09 mg; Dióxido de titanio (E171 C.I. 77891) 1,21 mg; Suspensión de

óxido de hierro rojo (E172 C.I. 77492) con glicerina al 85% 0,06 mg; Suspensión

de óxido de hierro amarillo (E172 C.I. 77492) con glicerina al 85% 0,36 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blíster de alu/alu.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: hasta 25°C. Conservar en su envase original a fin de proteger de la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS BLANDAS.

Nombre comercial: OFEV.

Clasificación ATC: L01XE31.

Indicación/es autorizada/s: Fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Concentración/es: 150 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: NINTEDANIB (como etansulfonato) 150 mg.

Excipientes: Triglicéridos de cadena media 161,10 mg; Grasa dura 76,50 mg; Lecitina (E322) 1,80 mg. Composición de la cápsula: gelatina 141,84 mg; Glicerina al 85% 61,43 mg; Dióxido de titanio (E171 C.I. 77891) 0,39 mg; Suspensión de óxido de hierro rojo (E172 C.I. 77492) con glicerina al 85% 1,24 mg; Suspensión de óxido de hierro amarillo (E172 C.I. 77492) con glicerina al 85% 1,86 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blíster de alu/alu.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: hasta 25°C. Conservar en su envase original a fin de proteger de la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-003277-15-9

DISPOSICIÓN Nº **8 0 6 7**

**Dr. ROBERTO LUDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

Proyecto de Rótulo de envase primario: fs. 170.

Proyecto de Rótulo de envase secundario: fs. 1161.

Proyecto de Prospecto para Profesionales e información para pacientes: fs. 1165-  
1178.

Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad: fs. 1137-1150; 1211; 1214-  
1215.

**Dr. ROBERTO LEIDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Proyecto de Rótulo  
Envase primario:  
BLISTER ALUMINIO/ ALUMINIO ORIGINAL



OFEV®  
NINTEDANIB 100 mg  
Cápsulas blandas

8 0 6 7

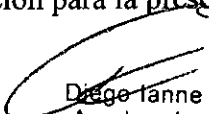
vía oral

25 JUL 2016

BI Logo

L:  
FF:  
FV:

Nota: Igual información para la presentación de 120 cápsulas blandas (blisters), cambiando sólo contenido neto.

  
Diego Tanne  
Apoderado  
Boehringer Ingelheim S.A.

  
Farm. CAROLINA GUANA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
M.N. 16624



**OFEV®**  
**NINTEDANIB 150 mg**

60 Cápsulas blandas

8067

**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**  
**APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

BI Logo

INDUSTRIA ALEMANA

**Composición:**

**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 (E322)

Gelatina, glicerol al 85 %, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172), tinta de color negro (Opacode®)

**Vía de administración:** Oral.

**Indicaciones, posología, contraindicaciones, advertencias e información adicional:** ver prospecto adjunto.

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

No almacenar a temperatura superior a 25°C

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

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.

Importado por Boehringer Ingelheim S.A.

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A.

Tel.: (011) 4704-8333

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

Dir. Téc.: María Teles, Farmacéutica.

L:

FV:

VP

**Marcelo Carlos G...**  
Boehringer Ingelheim  
Farmacéutico M.N N°14.225  
Director Técnico / Apoderado

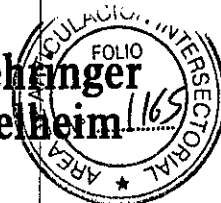


ORIGINAL

8 0 6 7



Boehringer  
Ingelheim



PROYECTO DE PROSPECTO

**OFEV<sup>®</sup>**  
**NINTEDANIB**  
**Cápsulas blandas**  
**VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA**  
**APROBADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES**

INDUSTRIA ALEMANA

**COMPOSICIÓN**

**Concentración 100 mg**

**Cada cápsula blanda contiene:**

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

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja

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

**Concentración 150 mg**

**Cada cápsula blanda contiene:**

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

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes inhibidores de la proteína tirosina quinasa.

Código ATC: L01XE31

**INDICACIÓN**

**Ofev<sup>®</sup>** está indicado para el tratamiento en adultos de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

## ACCIÓN FARMACOLÓGICA

### Mecanismo de acción

Nintedanib es un inhibidor de la tirosina quinasa de molécula pequeña cuya acción comprende los receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)  $\alpha$  y  $\beta$ , los receptores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1-3 y los receptores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Nintedanib se une competitivamente al sitio de unión a ATP de estos receptores y bloquea la señalización intracelular que es crucial para la proliferación, migración y transformación de los fibroblastos, que constituyen los mecanismos esenciales de la patología de la FPI. Además, nintedanib inhibe las quinasas Flt-3 (proteína tirosina quinasa similar a Fms), Lck (proteína tirosina quinasa específica de linfocitos), Lyn (proteína tirosina quinasa Lyn) y Src (proteína tirosina quinasa proto-oncogénica Src).

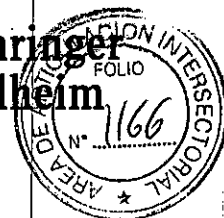
### Efectos farmacodinámicos

La activación de las cascadas de señalización de FGFR y PDGFR tiene una participación crucial en la proliferación y la migración de los fibroblastos/miofibroblastos pulmonares, las células características y distintivas de la patología en la fibrosis pulmonar idiopática. El potencial impacto de la inhibición del VEGFR sobre la patología de la FPI no ha sido dilucidado por completo. Se cree que, a nivel molecular, nintedanib inhibe las cascadas de señalización de FGFR y de PDGFR que median la proliferación y migración de fibroblastos pulmonares mediante la unión al sitio de unión de trifosfato de adenosina (ATP) del dominio de quinasa intracelular del receptor, e interfiere así con la activación cruzada a través de la autofosforilación de los homodímeros de los receptores. *In vitro*, los receptores objetivo son inhibidos por nintedanib en bajas concentraciones nanomolares. En fibroblastos pulmonares humanos de pacientes con FPI, nintedanib inhibió la proliferación celular estimulada por PDGF, FGF y VEGF con valores de  $EC_{50}$  de 11 nmol/L, 5,5 nmol/L y menos de 1 nmol/L, respectivamente. En concentraciones de entre 100 y 1000 nmol/L, nintedanib también inhibió la migración de fibroblastos estimulada por PDGF, FGF y VEGF y la transformación de fibroblastos en miofibroblastos inducida por TGF- $\beta$ 2. Además, se cree que la actividad antiinflamatoria de nintedanib limita la estimulación fibrótica mediante la reducción de mediadores profibróticos como IL-1 $\beta$  y IL-6. Hasta el momento no queda claro cuál es la contribución de la actividad antiangiogénica de nintedanib a su mecanismo de acción en las enfermedades pulmonares fibróticas. En los estudios *in vivo*, se ha comprobado que nintedanib ejerce una potente actividad antifibrótica y antiinflamatoria.

## ENSAYOS CLÍNICOS

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

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

Tasa anual de disminución de la CVF

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

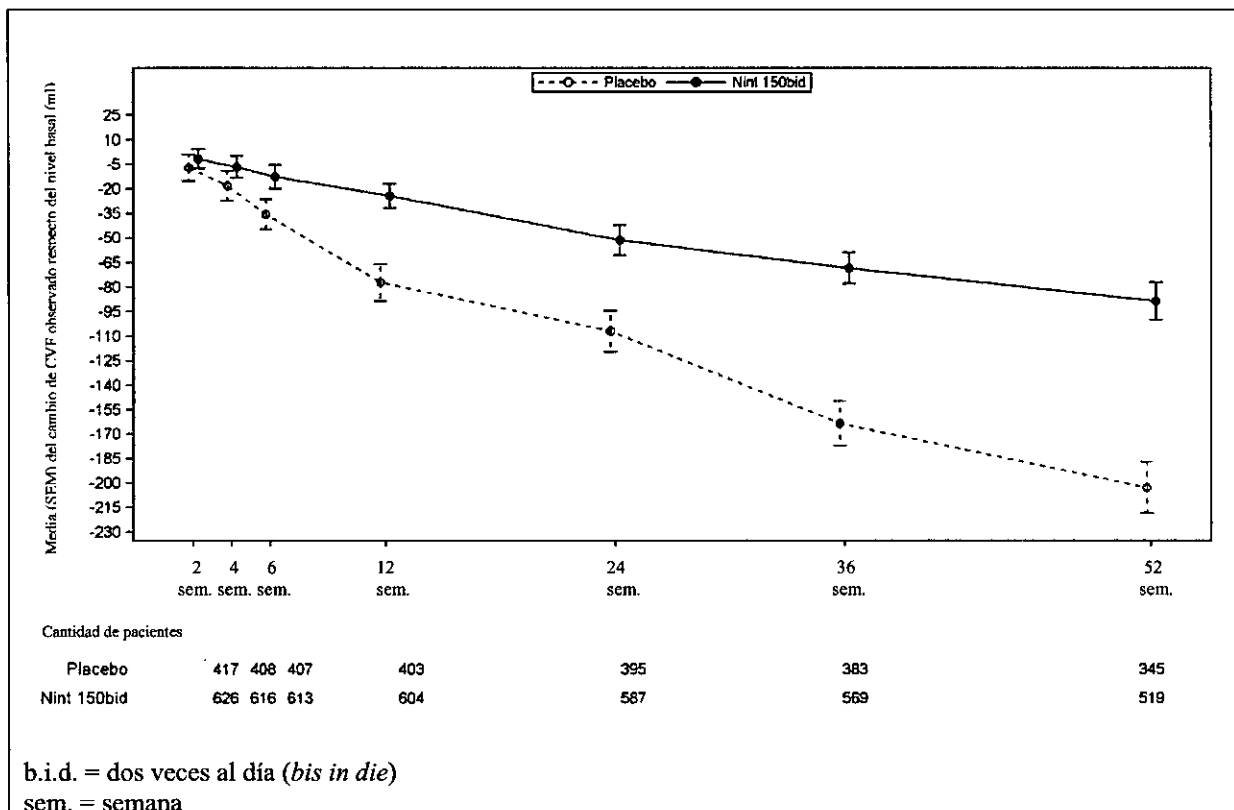
Tabla 1 Tasa anual de disminución de la CVF (ml) en los estudios INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos combinados - Conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Combinados	
	Placebo	Ofev® 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev® 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev® 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	204	309	219	329	423	638
Tasa <sup>1</sup> (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 <sup>1</sup>		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

<sup>1</sup> Estimada sobre la base de un modelo de regresión de coeficientes aleatorios.

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

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



Análisis de pacientes que responden en términos de CVF

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

ORIGINAL

8067



Boehringer Ingelheim



Tabla 2

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

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Combinados	
	Placebo	Ofev®150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev®150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev®150 mg dos veces al Día
Número de pacientes analizados	204	309	219	329	423	638
<b>Umbral del 5 %</b>						
Número (%) de respondedores por CVF <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>		0,0010		0,0011		<0,0001
<b>Umbral del 10%</b>						
Número (%) de respondedores por CVF <sup>1</sup>	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 <sup>2</sup>		0,0007		0,1833		0,0007

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

<sup>2</sup> Sobre la base de una regresión logística

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

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

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

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

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 combinados	
	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con eventos, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparación frente al placebo <sup>1</sup>						
Valor p <sup>2</sup>		0,0001		0,0054		<0,0001
Razón de riesgos <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
CI 95 %		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)
<sup>1</sup> Sobre la base de los datos recopilados hasta los 372 días (52 semanas + margen de 7 días).						
<sup>2</sup> Sobre la base de una prueba de orden logarítmico.						
<sup>3</sup> 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 nintedanib 150 mg dos veces al día. El deterioro de la HRQoL fue menor en el grupo de nintedanib; la diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa (-2,69; CI 95 %: -4,95, -0,43; p=0,0197).

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

#### Tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la FPI

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



## ORIGINAL

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

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

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

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

<sup>2</sup> Sobre la base de una prueba de rango logarítmico.

<sup>3</sup> Sobre la base de un modelo de regresión de Cox.

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

#### Análisis de la supervivencia

**ORIGINAL**

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

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

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

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

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

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



ORIGINAL

8 0 6



Boehringer  
Ingelheim



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

### Intervalo QT

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

### Estudios en pacientes pediátricos

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

### **FARMACOCINÉTICA**

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

### Absorción

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

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

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

### Distribución

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

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

**ORIGINAL**

### Metabolismo

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 glucurónido. Sólo un grado mínimo de la biotransformación de nintedanib estuvo relacionada con las vías del CYP, siendo CYP 3A4 la enzima predominante en dicho proceso. El principal metabolito dependiente de CYP no pudo ser detectado en el plasma en el estudio de absorción, distribución, metabolismo y eliminación en humanos. *In vitro*, el metabolismo dependiente de CYP representó aproximadamente un 5 %, en comparación con alrededor de un 25 % en el caso de la escisión de ésteres.

### Eliminación

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

### Relación exposición-respuesta

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

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

### Factores intrínsecos y extrínsecos; poblaciones especiales

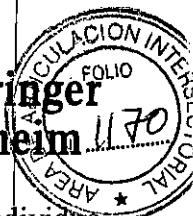
Las propiedades farmacocinéticas de nintedanib fueron similares en los voluntarios sanos, en los pacientes con FPI y en los pacientes oncológicos. Sobre la base de los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional y de las investigaciones descriptivas, la exposición a nintedanib no se vio influenciada por el sexo (con corrección para peso corporal), la presencia de un grado leve o moderado de insuficiencia renal (estimada por la depuración de creatinina), la presencia de metástasis hepáticas, el puntaje de estado funcional ECOG, el consumo de alcohol o el genotipo de P-gp. El análisis de farmacocinética poblacional indicó efectos moderados sobre la exposición a nintedanib dependientes de los factores intrínsecos y

ORIGINAL

8067



Boehringer  
Ingelheim



extrínsecos que se detallan a continuación. En vista de la elevada variabilidad interindividuo de la exposición observada en los estudios clínicos, estos efectos no se consideran clínicamente relevantes. (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales*).

#### Edad

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

No se han efectuado estudios en poblaciones pediátricas.

#### Peso corporal

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

#### Raza

La media geométrica de exposición a nintedanib fue un 33 % más alta en los pacientes procedentes de China, Taiwán e India, en tanto que fue un 22 % más baja en los pacientes de Corea, en comparación con los caucásicos (con corrección para peso corporal).

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

Los datos de farmacocinética de nintedanib se obtuvieron en pacientes con valores anómalos en los parámetros hepáticos, definidos como elevaciones en los niveles de AST, ALT y bilirrubina. Se observó una tendencia hacia valores de exposición altos en los pacientes con valores elevados de AST y ALT (hasta 10 veces el límite superior del rango normal [*upper limit of normal*, ULN]) y valores elevados de bilirrubina (hasta 1,5 veces el ULN) en el nivel basal en comparación con los pacientes con niveles normales de AST, ALT y bilirrubina. En el caso de los pacientes con valores de ALT o AST > 10 veces el ULN y valores de bilirrubina > 1,5 veces el ULN, los datos disponibles fueron demasiado limitados y no permitieron extraer conclusiones.

#### Tratamiento concomitante con pirfenidona

VP El tratamiento concomitante de nintedanib con pirfenidona se investigó en un estudio de diseño de grupos paralelos en pacientes japoneses con FPI. Veinticuatro (24) pacientes fueron tratados durante 28 días con 150 mg de nintedanib dos veces al día. En 13 pacientes, nintedanib fue agregado al tratamiento crónico con dosis estándar de pirfenidona. Once (11) pacientes recibieron monoterapia de nintedanib. La exposición a nintedanib tendió a ser más

**ORIGINAL**

baja cuando nintedanib se administró sumado a un régimen de pirfenidona, en comparación con la administración de nintedanib solo. Nintedanib no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de pirfenidona. Dado lo breve de la exposición concomitante y el bajo número de pacientes observados, no es posible extraer ninguna conclusión sobre la seguridad y la eficacia de la combinación de estos medicamentos.

**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*.

ORIGINAL



Boehringer  
Ingelheim



8 0 6 7

### Toxicidad para la reproducción

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

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

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

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

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

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

### **DOSIS Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

El tratamiento con **Ofev**<sup>®</sup> debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

La dosis recomendada de **Ofev**<sup>®</sup> es 150 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Las cápsulas de **Ofev**<sup>®</sup> deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos, deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse.

En el caso de omitirse una dosis de **Ofev**<sup>®</sup>, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. No debe administrarse una dosis adicional si el paciente omite una dosis. No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

### Ajustes de la dosis

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de los efectos secundarios (véase la sección **Advertencias y precauciones especiales, Efectos secundarios**) de **Ofev**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> podrá reanudarse en la dosis completa (150 mg dos veces al día) o en una dosis reducida (100 mg dos veces al

**ORIGINAL**

día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe discontinuarse el tratamiento con **Ofev**<sup>®</sup>.

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

**Poblaciones especiales****Población pediátrica**

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

**Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)**

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

**Insuficiencia renal**

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

**Insuficiencia hepática**

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90 %; véase la sección *Farmacocinética*). No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve sobre la base de los datos clínicos disponibles (Child Pugh A; véase la sección *Advertencias y precauciones especiales*). La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con **Ofev**<sup>®</sup> en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C).

**CONTRAINDICACIONES**

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

ORIGINAL

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

8067



Boehringer  
Ingelheim



Trastornos gastrointestinales

• *Diarrea*

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

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej. Loperamida, y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con **Ofev**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup>.

• *Náuseas y vómitos*

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

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

Función hepática

La seguridad y la eficacia de **Ofev**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> en dichos pacientes (véase la sección *Farmacocinética*).

La administración de nintedanib estuvo asociada con elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)), con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Las elevaciones de las transaminasas fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. La administración de nintedanib también estuvo asociada con elevaciones de la bilirrubina. Deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas antes de iniciarse el tratamiento con **Ofev**<sup>®</sup>, y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

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

VP

## ORIGINAL

tratamiento con **Ofev**<sup>®</sup> 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**<sup>®</sup> 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 daño hepático, p.ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con **Ofev**<sup>®</sup>. Deben investigarse las posibles causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas.

### Hemorragia

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

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

### Eventos tromboembólicos arteriales

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

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

### Tromboembolia venosa

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



ORIGINAL

8067



Boehringer  
Ingelheim



### Perforaciones gastrointestinales

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco. 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**<sup>®</sup>. El tratamiento con **Ofev**<sup>®</sup> debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

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

### Complicaciones de la cicatrización de las heridas

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

### Administración conjunta con pirfenidona

El tratamiento conjunto de nintedanib con pirfenidona se evaluó en un estudio de diseño de grupos paralelos, que se realizó con pacientes japoneses con FPI. Veinticuatro pacientes fueron tratados durante 28 días con 150 mg de nintedanib dos veces al día (13 pacientes recibieron nintedanib junto con el tratamiento crónico de dosis estándar de pirfenidona; 11 pacientes recibieron nintedanib en monoterapia). Debido a la corta duración de la exposición conjunta y al reducido número de pacientes estudiados, no se ha establecido una relación beneficio/riesgo para la administración conjunta con pirfenidona.

### Efecto en el intervalo QT

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

### Reacción alérgica

Se sabe que los productos alimenticios con soja provocan reacciones alérgicas, incluido un shock anafiláctico grave en personas con alergia a la soja. Los pacientes con una alergia

**ORIGINAL**

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**<sup>®</sup> contienen lecitina de soja (véase la sección **Contraindicaciones**).

**INTERACCIONES**

Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

Glucoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp (véase la sección **Farmacocinética**). La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la C<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo.

Si se coadministran junto con **Ofev**<sup>®</sup>, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina o ciclosporina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerancia a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con **Ofev**<sup>®</sup> (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**<sup>®</sup> 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.

ORIGINAL

8067



Boehringer  
Ingelheim



Coadministración con otros fármacos

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

**FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**

Fertilidad

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

Anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal en humanos.

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

Embarazo

No existe información sobre el uso de **Ofev**<sup>®</sup> en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco (véase la sección *Toxicología*). Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con **Ofev**<sup>®</sup>.

Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con **Ofev**<sup>®</sup>.

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

Lactancia

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

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

**ORIGINAL**

**EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR VEHÍCULOS Y OPERAR MAQUINARIA**

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

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

**REACCIONES ADVERSAS**

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

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

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

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

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

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

Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención:

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

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

Tabla 6: Resumen de las RAMs por categoría de frecuencia

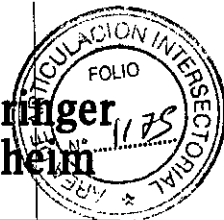
<b>Frecuencia</b>	<b>Muy frecuentes</b> <b>(<math>\geq 1/10</math>),</b>	<b>Frecuentes</b> <b>(<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>)</b>	<b>Poco frecuentes</b> <b>(<math>\geq 1/1.000</math> a <math>&lt; 1/100</math>)</b>
<b>Sistema de clasificación de órganos</b>			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida de peso Apetito disminuido	
Trastornos vasculares			Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Náuseas	Vómitos	

ORIGINAL

8067



Boehringer  
Ingelheim



	Dolor abdominal		
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las enzimas hepáticas	Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT) Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) Aumento de la gamma-glutamyl-transferasa (GGT)	Hiperbilirrubinemia Aumento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre

### **SOBREDOSIFICACIÓN**

No existe ningún antídoto ni tratamiento específico para la sobredosis de **Ofev**<sup>®</sup>. 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.

"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 cápsulas blandas

Fabricado por:

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

2015 Boehringer Ingelheim Argentina  
Todos los derechos reservados.

Farm. María Teles  
Boehringer Ingelheim  
Directora Técnica M.N.N° 16.736  
Apoderada

Página 21 de 27

UP

**ORIGINAL**

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

Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.

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

**Fecha de última revisión:**

**Este medicamento es libre de gluten y lactosa.**

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

<b>INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE</b>
-------------------------------------

**OFEV<sup>®</sup>**

**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:**

8 0 6 7



Boehringer  
Ingelheim



## ORIGINAL

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

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja

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

### Concentración 150 mg

**Cada cápsula blanda contiene:**

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

Excipientes:

Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja

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

### ¿Qué es y para que se utiliza Ofev®?

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

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

### ¿Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ofev®?

**No tome Ofev®**

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

### Advertencias y precauciones

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

- Si tiene o ha tenido problemas en el hígado,
- Si tiene o ha tenido problemas de sangrado,
- Si está tomando medicamentos anticoagulantes (como la warfarina, heparina o 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.

UP

**ORIGINAL**

Informe a su médico inmediatamente si tiene o presenta:

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

**Niños y adolescentes**

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

**Otros medicamentos y Ofev®**

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

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

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

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

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

**Embarazo y lactancia**

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

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

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

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

**Conducción y uso de máquinas**



**ORIGINAL**

8 0 6 7



**Boehringer  
Ingelheim**



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

**Ofev® contiene lecitina de soja**

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

**¿Cómo tomar Ofev®?**

Tome siempre este medicamento como se lo indique su médico.

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

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

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

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

Si usted no tolera la dosis recomendada de 150 mg dos veces al día (ver los posibles efectos adversos), su médico puede reducir la dosis diaria de **Ofev®**. No reduzca la dosis o no interrumpa el tratamiento por su cuenta sin consultar a su médico primero.

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

**Si olvidó tomar Ofev®**

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

**Posibles efectos adversos**

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

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

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

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

Efectos adversos muy frecuentes

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

UP

**ORIGINAL**

Efectos adversos comunes

- Vómitos
- Disminución del apetito
- Disminución de peso

Efectos adversos poco frecuentes

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

Si experimenta efectos adversos, hable con su médico.

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

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

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

**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 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:

ORIGINAL

8 0 6  **Boehringer  
Ingelheim**



**Boehringer Ingelheim S.A.**

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

Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.

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


**Fecha de última revisión:**

**Este medicamento es libre de gluten y lactosa.**

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

VP

2015 Boehringer Ingelheim Argentina  
Todos los derechos reservados.

  
Fam. Mada Teles  
Boehringer Ingelheim  
Directora Técnica M.N. N° 16.73  
Aprobada

Página 27 de 27

8067



Boehringer  
Ingelheim

## PLAN DE MONITOREO DE EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE NINTEDANIB EN FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI)

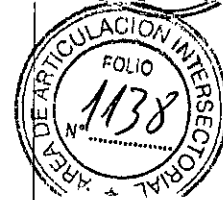
### INTRODUCCION

La fibrosis pulmonar idiopática es una enfermedad crónica de etiología desconocida que se caracteriza por una destrucción fibrótica progresiva del parénquima del pulmón, provocando gradualmente una disnea discapacitante y un intercambio de gases deficiente. La esperanza media de vida en la FPI después del diagnóstico es de dos a tres años. La prevalencia de la IPF en EUA se encuentra entre 14 a 27.9 casos por cada 100.000 habitantes, utilizando una definición estricta, y entre 42.7 a 63 casos por cada 100.000 personas, utilizando una definición más amplia de FPI. En Europa, varía de 1.25 a 23.4 casos por cada 100.000 habitantes utilizando una definición más estricta.

Existe una gran necesidad de atención médica no cubierta entorno a tratamientos eficaces para la FPI con el fin de reducir el deterioro de la actividad respiratoria, mejorar los resultados percibidos por el paciente, retrasar o evitar las exacerbaciones y finalmente, mejorar el pronóstico. La última directriz basada en pruebas sobre el diagnóstico y el tratamiento de la FPI que, en 2011, emitió conjuntamente la Sociedad Torácica Estadounidense (ATS), la Sociedad Europea Respiratoria (ERS), la Sociedad Japonesa Respiratoria (JRS) y la Asociación Torácica Latinoamericana (ALAT) no otorgaba ninguna recomendación positiva a ninguno de los tratamientos farmacológicos y llegaba a la conclusión que: «La preponderancia de las pruebas hasta la fecha sugieren que los tratamientos farmacológicos para la FPI no suponen ningún beneficio definitivo ni probado» (P11-07084). La recomendación se basa en tratar a los pacientes con FPI en ensayos clínicos, en lo posible. Habitualmente se ha venido utilizando de forma extraoficial la triterapia con prednisona, azatioprina y N-Acetilisteína (NAC) en los pacientes con FPI de manera empírica y conforme a los datos del ensayo IFIGENIA (P05-12112). Sin embargo, el grupo de la triterapia en el ensayo PANTHER, cuyo promotor es el Instituto Nacional de la Salud estadounidense y que evaluaba la NAC asociada a la prednisona y a la azatioprina fue anulado por el comité de supervisión de datos y seguridad (DSMB) por motivos de seguridad y falta de eficacia; no obstante se permitió que siguiera el grupo de tratamiento con NAC sola (R12-3430) y se espera que los resultados se comuniquen a mediados del 2014. En Japón se autorizó la pirfenidona en 2008, una sustancia que demostró una actividad antifibrótica en modelos preclínicos, gracias a dos ensayos locales que demostraron una reducción del descenso de la capacidad vital (VC) bajo el tratamiento con esta sustancia (R06-2070; R10-4316). En un programa internacional de fase III (CAPACITY), la pirfenidona demostró eficacia en la variable principal de la actividad respiratoria, la capacidad vital forzada (CVF), en solo uno de los dos ensayos confirmatorios (R11-4827). En los Estados Unidos se solicitó la autorización de comercialización de la pirfenidona para el tratamiento de la FPI, pero fue rechazado por la FDA en el segundo trimestre de 2010 que solicitó estudios adicionales. Actualmente, se encuentra en curso un ensayo de fase III confirmatorio con la pirfenidona (Ensayo

UP

8067

Boehringer  
Ingelheim

PFPI-016/ASCEND) y se esperan los resultados para mayo de 2014. En Europa, la pirfenidona fue autorizada en febrero de 2011 pero aún no se comercializa en todos los países europeos. Conforme a la directriz de tratamiento internacional, la pirfenidona no debería ser utilizada en la mayor parte de los pacientes con FPI, dados los inconsistentes resultados de los dos ensayos fundamentales CAPACITY. La pirfenidona se considera una opción razonable para una minoría de pacientes que están bien informados y que desean a toda costa un tratamiento farmacológico (R11-4827). Por lo tanto, la FPI sigue siendo una enfermedad mortal con muy pocas opciones terapéuticas y existe una fuerte necesidad médica de seguir investigando otros posibles tratamientos.

El nintedanib es una micromolécula intracelular inhibidora de la tirosina quinasa con afinidad de unión al receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, al receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos y al receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular. Se cree que ejerce sus efectos en la FPI mediante el bloqueo de estos receptores de la tirosina quinasa, que se posiblemente están implicados en la fibrosis pulmonar. En los modelos preclínicos, el nintedanib demostró una actividad antiinflamatoria y efectos antiangiogénicos.

Asimismo, la sustancia también se está investigando para el tratamiento del cáncer en un programa de desarrollo oncológico aparte.

#### **NINTEDANIB: PERFIL FARMACOLÓGICO**

El nintedanib es un inhibidor de la tirosina quinasa con afinidad de unión al receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos 1 y 3 (FGFR 1/3), al receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas  $\alpha$  y  $\beta$  (PDGFR  $\alpha$  y  $\beta$ ) y al receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular 1, 2 y 3 (VEGFR 1, 2, y 3).

Se ha sugerido que la inhibición de los receptores FGFR-1 y PDGFR es un principio eficaz para el tratamiento de la FPI (P07-00109). Además, es posible que la inhibición del VEGFR tenga efectos favorables, aunque no se ha aclarado completamente el papel del descenso regulado de las acciones mediadas por el VEGF en la FPI (R07-0002). Se examinó el nintedanib en tres modelos animales de fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar inducida por la bleomicina en ratones y ratas, así como fibrosis pulmonar inducida por sílice, en ratones. Se administró el nintedanib por vía oral, una vez al día, tanto en una pauta preventiva, iniciada directamente después de la estimulación con bleomicina o sílice hasta el final del experimento, como en una pauta terapéutica comenzando después del inicio de las lesiones pulmonares fibróticas en todos los modelos. En general, el nintedanib redujo la inflamación pulmonar y la fibrosis pulmonar en los diferentes modelos animales.

En el ser humano se utiliza una formulación de nintedanib en cápsulas de gelatina blanda. Después de la administración oral, el nintedanib se absorbió moderadamente rápido. La concentración

Farm. María Teles  
Boehringer Ingelheim  
Directora Técnica M.N. N° 16.736  
Apoderada

VP



plasmática máxima (C<sub>max</sub>) se alcanzó de 1 a 4 horas después de la administración. Se alcanzó el estado de equilibrio dentro de los 9 días del tratamiento a más tardar. La media geométrica de la semivida terminal fue de 18 horas después de la administración intravenosa. La principal vía de eliminación de la radioactividad total [C14] fueron las heces o la bilis mientras que la eliminación por vía renal fue baja (0,7% de una dosis radioactiva administrada por vía oral). Se observó una biodisponibilidad absoluta ligeramente inferior al 25% mediante una comparación intraindividual del AUC de dosis normalizadas de 100 mg de nintedanib administradas por vía oral y 6 mg de nintedanib administradas por vía intravenosa. Se estimó un porcentaje total de dosis absorbida de por lo menos el 23% en comparación con una biodisponibilidad absoluta de la sustancia original o precursora de aproximadamente el 5%, lo que confirma la gran cantidad de metabolitos formados por efecto del metabolismo intestinal o de primer paso hepático.

Los metabolitos formados con muchísima más frecuencia fueron BIBF 1202, por descomposición del éster y el subsiguiente glucurónido. La glucuronidación del BIBF 1202 se produjo a través de la UDP glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 (hígado e intestino) y de UGT1A7, UGT1A8 y UGT1A10 (intestino). No son de esperar interacciones farmacológicas basadas en las vías dependientes del citocromo P450.

El perfil del transportador in vitro del nintedanib y del BIBF 1202 demostró que el nintedanib, pero no el BIBF 1202, es un sustrato de la glucoproteína P. No se conoce, en la actualidad, el efecto de los xenobióticos que interactúan con la glucoproteína P.

Se estableció la prueba de concepto clínica para nintedanib en FPI en el estudio de fase II, aleatorizado, doble ciego, 1199.30 (TOMORROW).

En este estudio de 12 meses de duración, se evaluó la eficacia y la seguridad de cuatro dosis diferentes por vía oral de nintedanib (50 mg qd, 50 mg bid, 100 mg bid, o 150 mg bid) en comparación con placebo en pacientes con FPI. En todos los grupos de tratamiento, se permitió una reducción de dosis en un solo paso, para manejar los efectos secundarios según sea necesario por parte del investigador. El criterio de valoración primario fue la tasa anual de deterioro en la Capacidad Vital Forzada (CVF). Los criterios de valoración secundarios incluyeron las exacerbaciones de FPI aguda y calidad de vida (medida con el cuestionario respiratorio de St. George [SGRQ]). El estudio se realizó en 92 sitios en 25 países. Se eligieron en forma aleatoria un total de 432 pacientes; se trataron 428 pacientes: 85 recibieron placebo, 86 recibieron 50 mg qd, 86 recibieron 50 mg bid, 86 recibieron 100 mg bid y 85 recibieron 150 mg bid.

La diferencia en la tasa anual de deterioro en la CVF entre nintedanib 150 mg bid y placebo fue de 0,131 L (IC del 95%: 0,027, 0,235). El valor p fue de 0,0639 utilizando el procedimiento de análisis cerrado según el protocolo y alcanzó la significancia estadística nominal de p=0,0136, utilizando el procedimiento de análisis jerárquico especificado en el Plan de Análisis Estadístico del Estudio, como un análisis de sensibilidad. La señal fue robusta y se confirmó mediante diferentes medidas de la función pulmonar (CVF, capacidad pulmonar total, volumen de gas torácico y saturación de oxígeno periférico).

8067

Boehringer  
Ingelheim

Además, la robustez del efecto de nintedanib en FPI tuvo un respaldo con la reducción significativa en la cantidad de pacientes que presentaron al menos una exacerbación y causó una mejora significativa y clínicamente relevante en la SGRQ. No se observaron efectos en la capacidad de difusión del monóxido de carbono y en la prueba de caminata de 6 minutos. No tuvieron efecto las dosis bajas de nintedanib en el criterio de valoración primario; sin embargo, para algunos criterios de valoración secundarios, se pudieron demostrar mejoras significativas versus placebo para la segunda dosis más alta, 100 mg bid. La sobrevida general fue similar en los grupos de tratamiento; sin embargo, la mortalidad fue numéricamente más alta en el grupo placebo y en el grupo de dosis más baja.

En general, la tolerabilidad fue aceptable. Se observó una gran cantidad de pacientes con AEs gastrointestinales (incluye "diarrea", "nausea", "vómito" y "dolor abdominal") en el grupo de dosis de 150 mg bid, en comparación con otros grupos de tratamiento (74,1 % vs 31,8 % [placebo], 38,4% [50 mg qd], 36,0 % [50 mg bid] y 57,0 % [100 mg bid], y hubo más pacientes con AEs gastrointestinales que llevaron a la suspensión permanente del tratamiento en el grupo de 150 mg bid, en comparación con el grupo placebo (16,5% vs 2,3%). La frecuencia de los aumentos de la enzima hepática fue más elevada con el aumento de dosis; no obstante, no se observaron aumentos clínicamente significativos de la bilirrubina (> 34 µmol/l o 2 mg/dl) y casos de insuficiencia hepática inducida por la droga durante el periodo de tratamiento de 52 semanas.

En general, se consideró que nintedanib puede conceder el beneficio clínico a los pacientes con FPI con aceptable seguridad. La evaluación beneficio/riesgo de los resultados de la Fase II justificaron el inicio de dos estudios importantes de Fase III (1199.32 y 1199.34).

Dos estudios de Fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, confirmatorios, 1199.32 (INPULSIS-1) y 1199.34 (INPULSIS-2), que eran de diseño idéntico, investigaron la eficacia y la seguridad de nintedanib 150 mg bid versus placebo durante 52 semanas. Los pacientes con un diagnóstico de FPI dentro de los 5 años previos y basado en la última versión de la guía basada en la evidencia de ATS/ERS/JRS/ALAT en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI (P11-07084) se eligieron en forma aleatorizada en una relación de 3:2 para recibir nintedanib o placebo.

Similar al estudio de Fase II de Prueba de Concepto 1199.30, el criterio de valoración primario sobre eficacia en los estudios 1199.32 y 1199.34 fue la tasa anual de deterioro en la Capacidad Vital Forzada (CVF). Los criterios de valoración secundarios claves fueron el cambio inicial en el puntaje total del cuestionario respiratorio de Saint George (SGRQ) a la semana 52 y el tiempo hasta la primera exacerbación de FPI aguda, según lo informado por el investigador.

Se eligieron en forma aleatoria un total de 1066 pacientes (515 y 551 en los estudios 1199.32 y 1199.34, respectivamente) en 24 países, en todo el mundo. La demografía y las características iniciales fueron comparables en todos los grupos de tratamiento en ambos estudios.

Ambos estudios INPULSIS de Fase III cumplieron el criterio de valoración primario: En el estudio 1199.32, la tasa anual ajustada de deterioro en la CVF fue 240 mL/año en el grupo placebo y 115 mL/año en el grupo de nintedanib (diferencia de 125 mL/año [IC del 95% 77,7, 172,8], p<0,0001),

VP  
  
 Farm. María Teles  
 Boehringer Ingelheim  
 Directora Técnica M.N.º 16.736  
 Apoderada

3067



Boehringer  
Ingelheim

en el estudio 1199.34 207 mL/año en el grupo placebo y 113 mL/año en el grupo de nintedanib (diferencia de 94 mL/año [IC del 95% 44,8, 142,7],  $p < 0,001$ ), respectivamente. La robustez del análisis primario del criterio de valoración estuvo respaldada por los resultados consistentes en los análisis de sensibilidad en ambos estudios.

En INPULSIS-1, no hubo diferencia estadísticamente significativa en los 2 criterios de valoración secundarios claves. Ambos grupos de tratamiento presentaron un agravamiento en la calidad de vida relacionada con la salud en un grado similar: cambio medio ajustado inicial en el puntaje total de SGRQ en la semana 52 fue de 4,39 en el grupo placebo y 4,34 puntos en el grupo de nintedanib (diferencia -0,05,  $p = 0,966$ ). La proporción de pacientes con al menos una exacerbación aguda durante las 52 semanas fue de 5,4% (placebo) versus 6,1% (nintedanib) con una HR resultante de 1,15 ( $p = 0,673$ ).

En INPULSIS-2 hubo un beneficio estadísticamente significativo para los pacientes tratados con nintedanib para ambos criterios de valoración secundarios claves: los pacientes en el grupo placebo presentaron un aumento en el puntaje total de SGRQ inicial en la semana 52 en 5,48 puntos versus 2,80 puntos en el grupo de nintedanib (diferencia -2,69,  $p < 0,020$ ). Una menor cantidad de pacientes en el grupo de nintedanib comparado con el grupo placebo presentaron al menos una exacerbación aguda durante las 52 semanas: 3,6% en comparación con 9,6% (HR 0,38,  $p = 0,005$ ).

En comparación con el estudio TOMORROW de Fase II, no se identificaron nuevos indicios de seguridad. En el conjunto de datos reunidos de ambos estudios INPULSIS, una proporción levemente mayor de pacientes tratados con nintedanib en comparación con placebo presentaron al menos un evento adverso (95,5% vs. 89,6%) y eventos adversos que llevaron a la interrupción anticipada de la droga del estudio (19,3% vs. 13,0%). No hubo diferencia en la proporción de pacientes con eventos adversos serios (30,4% vs. 30,0%).

En comparación con el perfil de AE observado en la Fase II, los eventos adversos gastrointestinales fueron los eventos adversos más frecuentes y fueron más frecuentes en el grupo de tratamiento de nintedanib, en comparación con placebo (76,5% vs. 39,7%).

Los eventos adversos serios gastrointestinales se presentaron en el 3,0% de los pacientes tratados con nintedanib, en comparación con el 1,7% de los pacientes en el grupo placebo.

Se observaron aumentos clínicamente significativos en ALT y AST (por lo menos, 3 veces por encima del límite superior del rango normal, en cualquier momento después del inicio) en el 5,0% de los pacientes en el grupo de nintedanib y en el 0,7% en el grupo placebo (conjunto de datos reunidos). No se observó un caso de la ley de Hy en el grupo de tratamiento activo, en comparación con un caso que cumplió los criterios de la ley de Hy en el grupo placebo.

En resumen, los resultados surgidos de los estudios INPULSIS de fase III sugirieron que el tratamiento con nintedanib 150 mg bid disminuyó la progresión de la enfermedad de FPI, medida por el deterioro anual en la CVF y tiene un perfil aceptable de efecto secundario. Por lo tanto, el

VP



8 0 6 7



Boehringer  
Ingelheim



perfil general preliminar beneficio/riesgo es favorable y justifica otorgar el acceso expandido a los pacientes que sufren esta devastadora enfermedad.

Se ofreció a los pacientes que finalizaron las 52 semanas de tratamiento en los ensayos de fase II y III, la participación en extensiones abiertas de los ensayos (1199.33 y 1199.35). Estos estudios están actualmente en curso.

## DESCRIPCIÓN DEL PLAN

### Introducción

De acuerdo con la disposición de Drogas Huérfanas en Argentina (disposición 4622/2012, Anexo I, párrafo 2), BI deberá implementar un registro de todos los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) que reciben nintedanib.

La información recolectada en el registro será revisada por la autoridad en forma anual y por un período de 5 años y será considerada para la renovación de la autorización de comercialización.

### Objetivos

Los siguientes objetivos de registro fueron definidos para **todos los pacientes con FPI que reciben tratamiento con nintedanib** en Argentina:

1. Determinar las características basales de la población con FPI, que recibe tratamiento con nintedanib (estratificando a la población según haya recibido tratamiento previo con pirfenidona, otros tratamientos para FPI o ningún tratamiento).
2. Recopilar datos sobre los eventos adversos en pacientes que reciben nintedanib.

Los siguientes objetivos del registro fueron definidos para **los pacientes con FPI de dos centros terciarios** (Hospital María Ferrer de Buenos Aires y el Hospital Cetrángolo de Vicente López):

1. Determinar las características basales de todos los pacientes con FPI en los dos centros terciarios.
2. Recopilar datos sobre los eventos adversos en pacientes que reciben nintedanib (estratificado la población según haya recibido tratamiento previo con pirfenidona, otros tratamientos para FPI o ningún tratamiento).
3. Obtener una evaluación subjetiva general del paciente, medido por la escala Patient Global Rating (PGR), de los pacientes recién diagnosticados con FPI que reciben tratamiento con nintedanib.
4. Evaluar la disminución de la función pulmonar, medida por la capacidad vital forzada (CVF) de los pacientes recién diagnosticados que reciben tratamiento con nintedanib.

10

Todos los pacientes con FPI tratados con nintedanib en nuestro país, que otorguen su consentimiento informado, deberán participar del registro de pacientes si cuentan con los siguientes criterios de inclusión:

1. Consentimiento informado, siguiendo los lineamientos de ICH-GCP (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – Good Clinical Practise) y la regulación local, antes de ingresar en el registro (Anexo 1).
2. Diagnóstico de FPI basado en las guías ATS/ERS/JRS/ALAT FPI 2011.
3. Recibir tratamiento con nintedanib según el prospecto local.
4. No presentar contraindicaciones para el uso del producto.

### Implementación del Registro

Durante la confección del registro de todos los pacientes tratados con nintedanib por FPI en Argentina, que hayan firmado el consentimiento informado, se obtendrán los siguientes datos en la primera visita:

- Código del paciente
- Médico tratante / Centro Salud
- Iniciales del paciente
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Medicamentos recibidos antes y durante el tratamiento con nintedanib
- Comorbilidades

Para el subgrupo de pacientes (con reciente diagnóstico de FPI) de los dos centros terciarios seleccionados en Argentina (Hospital María Ferrer de Buenos Aires y el Hospital Cetrángolo de Vicente López), la CVF y la escala PGR se medirá al inicio y en forma semestral por 5 años:

- CVF % valor (sólo en los dos centros terciarios seleccionados)
- CVF % fecha (sólo en los dos centros terciarios seleccionados)
- PGR \* valor de la escala (sólo en los dos centros terciarios seleccionados)
- PGR fecha de la escala (sólo en los dos centros terciarios seleccionados)

(\*) Patient Global Rating (PGR) se utilizó en dos de los ensayos de fase III de Olodaterol (1222.11 y 1222.12) publicados por Ferguson G.et al. (J EPOC 2014; 9: 629-45).

Durante las siguientes visitas se recolectará la información anterior y se agregarán los siguientes datos:

- Fecha de inicio del tratamiento con nintedanib
- Dosificación
- Tiempo de tratamiento con nintedanib (días)

8067



Boehringer  
Ingelheim



Se documentará cada visita. Además de la notificación espontánea de eventos adversos, la información de seguridad de estos dos centros se obtendrá en forma periódica.

Se realizará el seguimiento prospectivo de los pacientes que reciben tratamiento con nintedanib por 5 años, así se llevará a cabo la evaluación de la exposición.

El circuito de comercialización será el siguiente: el medicamento será importado por Boehringer Ingelheim SA. Este será entregado a un distribuidor a cargo de la distribución del mismo, a los centros de salud autorizados para la recepción de la droga. El producto debe cumplir con las disposiciones de la Resolución n° 435/2011 del Ministerio de Salud.

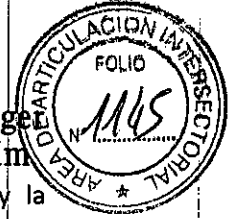
Con la finalidad de asegurar el adecuado uso del producto:

- Una guía de manejo de la medicación para los profesionales de la salud (en anexo 2). En la misma se explica qué es la molécula, se describe la forma de administración, el cronograma y la necesidad de ajuste de dosis en determinadas situaciones. Se detalla además el perfil de eventos adversos que pueden presentar los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática tratados con nintedanib, el manejo en caso de presentarse eventos adversos gastrointestinales o elevación de enzimas hepáticas, dos eventos adversos identificados con esta molécula. Se proporcionan los datos de contacto de la unidad de Farmacovigilancia de Boehringer Ingelheim Argentina. Por último, las precauciones que se deben tener con el uso y un recordatorio para que el médico transmita al paciente posibles fuentes de ayuda.
- Una guía de manejo de la medicación para pacientes y aquellos que los asisten (en anexo 3). La misma contiene una introducción donde se explica el contenido de la guía y los objetivos de la misma. Una explicación sobre qué es la fibrosis pulmonar idiopática, las expectativas del tratamiento, la forma en que debe administrarse el medicamento, la cantidad, la forma, en que momento y aclaraciones sobre olvidos de dosis. Luego se explican los efectos secundarios que pueden experimentar con nintedanib, qué hacer si aparecen, que precauciones y advertencias deben tomar, dónde pueden obtener información, contacto de su médico y un espacio para notas personales.

Los profesionales de la salud deberán obtener el consentimiento informado, firmado por el paciente y/o por su representante legal en los casos en los que prescriben el medicamento y en todos los pacientes con FPI en los dos centros terciarios seleccionados. En este consentimiento informado se describen los beneficios y riesgos. El Anexo 1 es una muestra de un consentimiento informado.

#### Análisis y manejo de los datos

El análisis epidemiológico estadístico se llevará a cabo utilizando exclusivamente un enfoque descriptivo. Se aplicará a los datos obtenidos un método de estadística descriptiva. Se evaluarán las medidas de tendencia central, distribución variable y características de la población en estudio.



Las variables categóricas se expresan en frecuencias absolutas como número de caso y la frecuencia relativa como porcentaje. Las tasas de incidencia se calcularán utilizando persona/tiempo. Las variables numéricas se expresaron como media, la mediana y la desviación estándar y el rango intercuartil entre 25-75%.

Los médicos participantes serán especialistas que normalmente se ocupan del manejo de los pacientes con FPI.

Los datos clínicos serán recogidos en un CRF (Case Report Form). A fin de proteger la confidencialidad del paciente, el médico deberá identificar a cada paciente con un código alfanumérico (creado por el médico en el momento de carga de datos). El médico será la única persona que sabrá el vínculo entre el código y el nombre real del paciente.

Todos los datos se introducen en una base de datos. Después la base de datos se cierra, se comprueba la integridad, consistencia y luego será trasladado a una plataforma adecuada para llevar a cabo el análisis estadístico. El procedimiento de gestión de datos se subcontratará. Sin embargo, el propietario de la base de datos será BI Argentina.

El proceso de aseguramiento de la calidad se encarga de garantizar la integridad de los datos cargados en la base de datos. Las consultas se desarrollarán, con el fin de comprobar la coherencia interna de los datos. Si se detectan problemas, BI Argentina enviará un correo electrónico al médico correspondiente solicitando la aclaración de la información en la base de datos y si el problema no se logra resolver por esta medio, BI Argentina también implementará procedimientos "ad hoc" de control de calidad, incluyendo la verificación de datos fuente (según se considere necesario).

Los reportes de seguridad se harán siguiendo la regulación local.

No se realizará ninguna publicación de los datos.

#### Limitaciones del registro

Las posibles limitaciones son:

1) *Factores de calidad:* en los dos centros terciarios, se utilizarán diferentes espirómetros. Para minimizar las fuentes de errores en la medición de CVF, se requerirá calibración diaria y operadores calificados para realizar la maniobra espirométrica. La espirometría se llevará a cabo según los criterios publicados por la American Thoracic Society y la European Respiratory Society (Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al Standardisation of spirometry Eur Respir J 2005; 26:319-38). Se utilizará la misma tabla de valores predictivos normales de CVF (Quanjer et al Eur Comm Steel Coal: Official Statement of ERS Eur Respir J 1993; 6: Suppl. 16: 5-40). En la vida real, el médico que receta nintedanib en nuestro país no siempre está capacitado para cumplir con los procedimientos GCP. Para minimizar este error, se seleccionaron dos hospitales universitarios, muy bien entrenados en las pruebas de función pulmonar. Sin embargo, debido a la variabilidad

8067



Boehringer  
Ingelheim



de las mediciones, el bajo número de pacientes y la progresión de los valores de la espirometría en la enfermedad, de los centros seleccionados, los resultados no pueden interpretarse de manera concluyente y no se puede alcanzar ninguna conclusión causal.

2) *Sesgo por falta de comparador*: a la fecha no se dispone de datos de comparación de Argentina, por lo que el potencial de sesgo de canalización no se puede evaluar, es decir, las diferencias en los prospectos pueden dar lugar a la prescripción preferencial, a los pacientes con un perfil de riesgo diferente. Así, los datos de este registro, no se pueden comparar con otros datos de tratamiento, y sólo en forma muy limitada a datos de ensayos clínicos randomizados y controlados.

3) *Clasificación errónea*: el error potencial para diagnosticar a un paciente como la FPI, sin haber descartado la fibrosis pulmonar secundaria a enfermedades reumatológicas, drogas, neumonía hipersensibilidad, enfermedades profesionales, o cualquier otra causa de fibrosis pulmonar. Para disminuir la probabilidad de estos errores, los dos centros elegidos están bien entrenados en el cuidado de pacientes con FPI, y asumimos observar menos errores en el diagnóstico en estos casos.

4) *Falta de datos*: el sistema de gestión de datos elegido tratará de reducir esta fuente de error. Para reducir al mínimo las interrupciones por cuestiones de seguridad, se distribuirán tarjetas educativas para pacientes y médicos sobre la forma de comunicar los eventos adversos, la reducción de la dosis y la interrupción del tratamiento.

4) *Generalización de la muestra*: sólo los pacientes que firmaron el consentimiento informado se incluirán. Suponemos que casi el 95% de los pacientes a los cuales se les indicó nintedanib firmará el consentimiento informado (<5% se rehusarán). La información de base se obtiene de todos los pacientes que están recibiendo tratamiento con nintedanib y de todos los pacientes en los dos centros terciarios, incluidos aquellos que no participarán en el seguimiento. Esto podría ayudar a disminuir el potencial sesgo de selección. Sin embargo, al menos en los dos centros terciarios vamos a recoger datos de todos los pacientes con FPI para obtener más conocimientos sobre la población blanco, aunque los pacientes reclutados en los centros especialistas en FPI, no son representativos de todos los pacientes con FPI en Argentina.

5) *El error aleatorio no puede ser excluido*.

6) *Sesgo de recuerdo*: debido a que las visitas son sólo cada 12 meses, a los pacientes se les preguntará sobre su experiencia y el uso de drogas durante los últimos 30 días.

Además de lo solicitado en la mencionada disposición, dentro del plan de monitoreo se incluirá:

- Una recopilación de las reacciones adversas que se presenten en el periodo.
- Se incorporarán los informes que se hayan presentado a la autoridad regulatoria oportunamente.
- Se presentarán cuando estén disponibles, los resultados de un estudio internacional de seguridad (Número 1199.200) que se está desarrollando para evaluar la farmacocinética y

VP  
Farm. María Teles  
Boehringer Ingelheim  
Directora Técnica M.N. N° 16.736  
Apoderada

10617



Boehringer  
Ingelheim



seguridad del tratamiento con nintedanib en voluntarios con insuficiencia hepática (ClinicalTrials.gov: NCT02191865).

- Se presentarán cuando estén disponibles los resultados de los siguientes estudios internacionales que se encuentran en desarrollo:
  - 1199.35: Un estudio abierto fase II, extensión del estudio 1199.30 sobre tolerancia, seguridad y eficacia a largo plazo de nintedanib vía oral en pacientes con FPI
  - 1199.33: Un estudio abierto fase III, extensión de los estudios 1199.32 y 1199.34 sobre seguridad a largo plazo del nintedanib vía oral en pacientes con FPI
  - 1199.187: nintedanib dos veces al día frente a placebo en pacientes con diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática (FPI).
- Se realizarán actividades de detección de señales con la información surgida con el uso del nintedanib en todos los países donde se encuentre aprobado. Las acciones de detección de señales para esta molécula en esta indicación se realizan por el equipo global de Farmacovigilancia de la compañía.

Este PMEES se presentará actualizado anualmente a la dirección de evaluación de medicamentos con la información correspondiente.

VP



Anexo 1

Consentimiento Informado

	<b>Formulario de Consentimiento Informado de Medicamentos en Registro Bajo Condiciones Especiales</b>	
Nombre del participante en letra de imprenta		

Estimado/a paciente,  
Su médico le recomienda usar Nintedanib porque usted tiene Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).

Lea detenidamente cada uno de los siguientes puntos, y firme el consentimiento informado si ha entendido completamente todos los puntos y acepta seguir las instrucciones de su médico. No firme el consentimiento informado ni comience el tratamiento con Nintedanib si hay algo que no entiende sobre la información que ha recibido acerca del uso de este medicamento.

**Información y Advertencias importantes**

La FPI es una enfermedad crónica progresiva de causa desconocida y se caracteriza por una destrucción progresiva con fibrosis (tejido de cicatrización) en el pulmón, resultando en falta de aire, pobre oxigenación de la sangre y acelerado empeoramiento de su función pulmonar. Esta fibrosis es producto de la reparación anormal del pulmón en respuesta al daño de las células del alvéolo (el alvéolo es la estructura donde se realiza la oxigenación de la sangre). Diferentes proteínas son responsables de esta reparación, favoreciendo la migración y proliferación de células responsables de la fibrosis. Entre estas proteínas, la acción de tres de ellas (llamadas PDGF, FGF y VEGF) son bloqueadas por Nintedanib, y de ese modo reduce la fibrosis y la progresión de la FPI.

La Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) es una Enfermedad Poco Frecuente. Una enfermedad poco frecuente es aquella cuya prevalencia en la población es igual o inferior a una en dos mil (1 en 2000) personas, referida a la situación epidemiológica nacional. Los medicamentos destinados a estas enfermedades se los conoce como medicamentos huérfanos.

Nintedanib está indicado para el tratamiento de la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI) y para reducir la velocidad de progresión de la enfermedad.

**Cómo tomar Nintedanib**

Es muy importante que tome Nintedanib como se lo ha indicado su médico. Si tiene una duda de cómo tomar la medicación, siempre pregúntele a su médico. La dosis de inicio es una cápsula de 150 mg, dos veces al día. Si fuera necesario, su médico podría alterar la dosis durante el tratamiento, para manejar los eventos adversos (efectos no deseados) que pudieran ocurrir.

Usted debe tomar la medicación acompañada con un vaso de agua u otro líquido (~250 ml). Es importante que tome el Nintedanib con las comidas o inmediatamente después del

Formulario de Consentimiento del Paciente  
Original: Médico paciente; Copia: Paciente

Página 1 de 7

Farm. María Teles  
Boehringer Ingelheim  
Directora Técnica M.N.N.º 16.736  
Apoderada

VP

8 0 6 7



Boehringer  
Ingelheim

Anexo 2

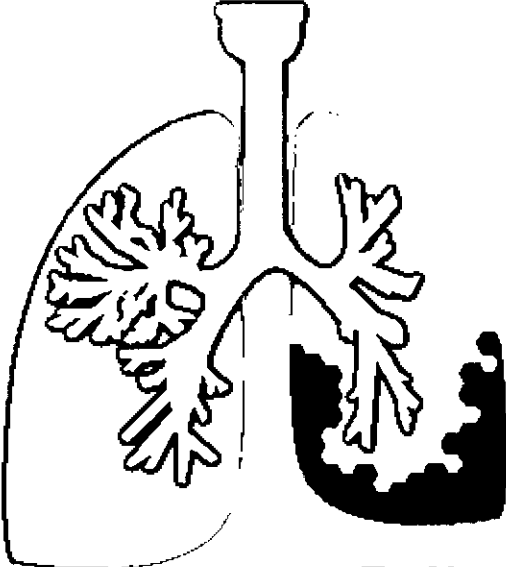

Guía para profesionales de la salud

**Boehringer Ingelheim en la Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)**

**Guía para médicos sobre el tratamiento con nintedanib\* en pacientes con FPI**

Este breve cuadernillo brinda una guía práctica para el uso correcto de nintedanib y estrategias para el tratamiento de los efectos secundarios.

\*Nintedanib es una molécula registrada bajo condiciones específicas

*VP*

Farm. María Teles  
Boehringer Ingelheim  
Directora Técnica M.N.N.º 16.736  
Aptoderada

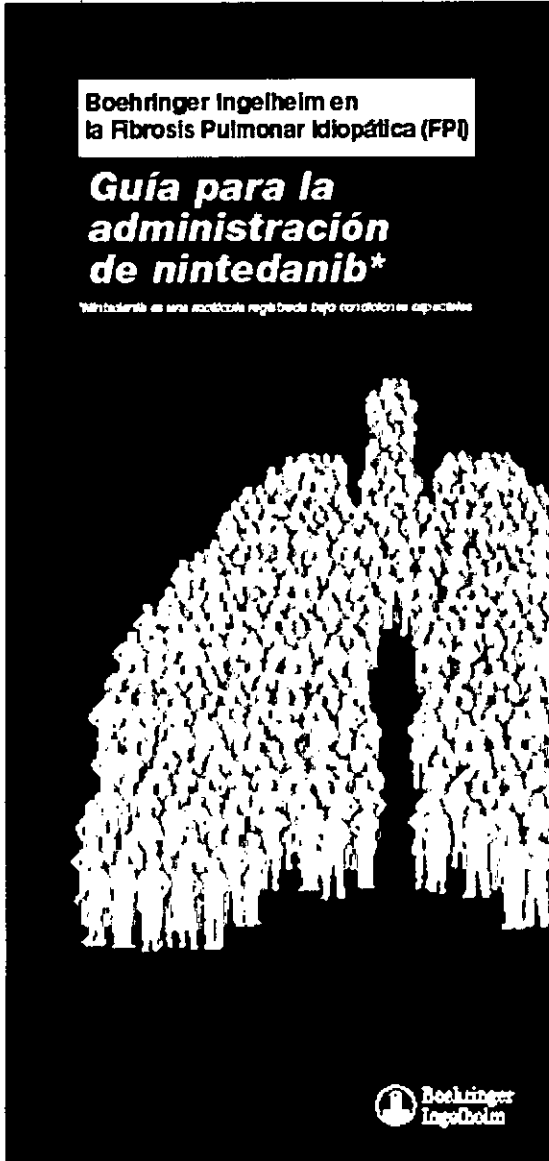


8067



Anexo 3

Guía para pacientes



UP

PLAN DE MONITOREO DE EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD DE NINTEDANIB EN FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI)  
Información Confidencial

Página 14 de 14

Farm. María Teles  
Boehringer Ingelheim  
Directora Técnica M.N.N. 16.736  
Apoderada

SEGUIMIENTO DE TRATAMIENTO CON NINTEDANIB PARA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI)



DATOS PACIENTE	
Código	
Médico Tratante	
Iniciales	
Fecha de Nacimiento	
Fecha de Diagnóstico de FPI	
Sexo	

Medicación concomitante:

Comorbilidades:

	Al diagnóstico	A los 6 meses de tratamiento
CVF		
Saturación O2 periférico		
DLCO		
Caminata 6 Min		
GOT		
ALT		
Exacerbaciones		
Cuestionario Calidad de Vida		
Dosis Nintedanib		

Fecha de inicio tratamiento con OFEV:


SI

NO

Firma de CI

LP

60

 <b>Boehringer Ingelheim</b>	<b>Formulario de registro de Evento Adverso</b>	<b>ID LOCAL:</b>	<b>Reportante:</b> _____ <b>Telefono #:</b> _____ <b>Fax #:</b> _____
<b>Centre-No:</b> [ ][ ][ ][ ][ ][ ]		<b>Pat-No:</b> [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]	

<b>Sexo</b> 1 <input type="checkbox"/> masculino 2 <input type="checkbox"/> femenino	<b>Fecha de Nacimiento</b> [ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ][ ]	<b>Edad</b> [ ][ ]	<b>Altura (cm)</b> [ ][ ][ ][ ]	<b>Peso (kg)</b> [ ][ ][ ] . [ ]	<b>Iniciales:</b> [ ][ ][ ]	<b>Embarazo</b> <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> si, semanas [ ][ ]!
--	--	-----------------------	------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------	---

<input type="checkbox"/> Inicial  <input type="checkbox"/> Seguimiento	<b>Fecha del Evento</b>	<b>Intensidad</b>  1=leve 2=moderado 3=severo	<b>Recibió tratamiento?</b>  0= no 1= si	<b>Acción tomada con respecto a la droga de BI involucrada.</b>  1= sin cambios en la dosis 2= dosis reducida 3= dosis suspendida 4= dosis incrementada 5= no aplica 6= no reportado	<b>Resultado</b>  1= recuperado 2= no recuperado aún 3= recuperado con secuelas 4= fatal 5= desconocido 6= no reportado	<b>ESTE EVENTO ES SERIO?</b>  0= no 1= SI	<b>Causalidad.</b>  Indique si considera que hay relación causal entre el medicamento de BI y el evento:  <div style="text-align: center; font-weight: bold; font-size: 1.2em;">OFEV</div> <b>Reporter</b>  0= no 1= si
<b>EVENTO (S).</b>  Describir todos los eventos observados, signos o síntomas.	Si el evento aun continua, por favor incluir "cont" en la columna "finalización"						
	Fecha de inicio dd/mmm/yy	Fecha de finalización dd/mmm/yy					
1.							
2.							
3.							
4.							


Descripción de los eventos adversos mencionado, si es necesario. Por favor indique el número de evento en la primer columna.




8067

48

Empty rectangular box at the top of the page.

 <b>Boehringer Ingelheim</b> Centro: 	ID Local: Iniciales: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Paciente:
--	--

Medicación concomitante / tratamiento Incluir nombre comercial y droga	Formulación	Dosis diaria	Vía de Administración	Inicio del tratamiento dd / mmm / yy	Finalización del tratamiento dd / mmm / yy	Indicación	Medicación concomitante: Considera que existe relación causal entre el evento y la terapia/medicación concomitante?
<b>Producto de Boehringer Ingelheim</b> OFEV							Reportante 0= no 1=si (incluir número de evento)
<b>Terapias concomitantes (relevantes)</b>							
1.							
2.							
3.							
4.							

**Diagnósticos concomitantes relevantes:**

1. \_\_\_\_\_

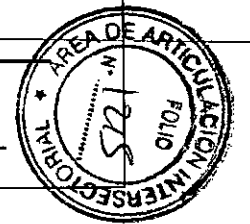
2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

4. \_\_\_\_\_

<b>Otros comentarios</b> _____ _____	<b>Nombre del reportante</b> _____
	<b>Firma</b> _____ <b>Fecha:</b> ____/____/____

8067





Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-003277-15-9

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **8 0 6 7**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por BOEHRINGER INGELHEIM S.A., en representación de la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: OFEV.

Nombre/s genérico/s: NINTEDANIB.

Nombre o razón social: BOEHRINGER INGELHEIM S.A., en representación de la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein.

Lugar/es de elaborador/es: Catalent Germany Eberbach GmbH., Gammelsbacher Str. 2 (64912), Eberbach, Alemania (a Granel); Boehringer Ingelheim Pharma



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

GmbH & Co.KG, Binger Strasse 173 (55216) Ingheleim am Rheim, Alemania (Acondicionamiento Primario y Secundario); PharmLog Pharma Logistik GmbH, Siemensstrasse 1, (59199) Bönen, Alemania y Stegemann Lohnverpackung & Logistischer Service e. K., Up´n Nien Esch 14 Greven (48268) Alemania (Acondicionamiento Primario y Secundario Alternativo).

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propios: Juana Azurduy 1534, C.A.B.A.

País de Origen: Alemania

País de procedencia: Alemania.

País de Consumo: Alemania.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: CÁPSULAS BLANDAS.

Nombre comercial: OFEV.

Clasificación ATC: L01XE31.

Indicación/es autorizada/s: Fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Concentración/es: 100 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: NINTEDANIB (como etansulfonato) 100 mg.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Excipientes: Triglicéridos de cadena media 107,40 mg; Grasa dura 51,00 mg; Lecitina (E322) 1,20 mg. Composición de la cápsula: gelatina 111,24 mg; Glicerina al 85% 49,09 mg; Dióxido de titanio (E171 C.I. 77891) 1,21 mg; Suspensión de óxido de hierro rojo (E172 C.I. 77492) con glicerina al 85% 0,06 mg; Suspensión de óxido de hierro amarillo (E172 C.I. 77492) con glicerina al 85% 0,36 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blíster de alu/alu.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: hasta 25°C. Conservar en su envase original a fin de proteger de la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Forma farmacéutica: CÁPSULAS BLANDAS.

Nombre comercial: OFEV.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Clasificación ATC: L01XE31.

Indicación/es autorizada/s: Fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

Concentración/es: 150 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: NINTEDANIB (como etansulfonato) 150 mg.

Excipientes: Triglicéridos de cadena media 161,10 mg; Grasa dura 76,50 mg; Lecitina (E322) 1,80 mg. Composición de la cápsula: gelatina 141,84 mg; Glicerina al 85% 61,43 mg; Dióxido de titanio (E171 C.I. 77891) 0,39 mg; Suspensión de óxido de hierro rojo (E172 C.I. 77492) con glicerina al 85% 1,24 mg; Suspensión de óxido de hierro amarillo (E172 C.I. 77492) con glicerina al 85% 1,86 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: Blíster de alu/alu.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 60 Y 120 CÁPSULAS BLANDAS.

Período de vida útil: 36 MESES.

Forma de conservación: hasta 25°C. Conservar en su envase original a fin de proteger de la humedad.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.






Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI). Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Se extiende a BOEHRINGER INGELHEIM S.A., en representación de la firma BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein., el Certificado N° **58013** en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **25 JUL 2016** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por un (1) año a partir de la fecha impresa en el mismo.

 DISPOSICIÓN N°: **8067**

  
**Dr. ROBERTO LUDE**  
Subadministrador Nacional  
A.N.M.A.T.