

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 100 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una cápsula contiene 100 mg de nintedanib (como esilato).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 1,2 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Ofev 100 mg cápsulas blandas son cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color melocotón, grabadas en un lado en color negro con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y “100”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ofev está indicado en adultos para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada es de 150 mg de nintedanib dos veces al día, administrado aproximadamente con 12 horas de diferencia.

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

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

Ajustes de la dosis

Además del tratamiento sintomático si procede, el manejo de las reacciones adversas de Ofev (ver secciones 4.4 y 4.8) puede incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporal del tratamiento hasta que la reacción adversa específica haya alcanzado de nuevo niveles que permitan la continuación del tratamiento. El tratamiento con Ofev se puede reanudar a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o a una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si un paciente no tolera 100 mg dos veces al día, el tratamiento con Ofev se debe suspender.

En caso de interrumpir el tratamiento debido al aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanina aminotransferasa (ALT) por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), una vez que las transaminasas hayan recuperado los valores basales, el tratamiento con Ofev se puede reanudar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que posteriormente podrá aumentarse a la dosis completa (150 mg dos veces al día) (ver secciones 4.4 y 4.8).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias globales en la seguridad y la eficacia en pacientes de edad avanzada. *A priori*, no es necesario un ajuste de la dosis en función de la edad del paciente. Los pacientes con una edad igual o superior a 75 años pueden tener más probabilidades de necesitar una reducción de la dosis para tratar los efectos adversos (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se elimina a través del riñón (ver sección 5.2). No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (< 30 ml/min de aclaramiento de creatinina).

Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina principalmente a través de la excreción biliar y fecal (> 90 %; ver sección 5.2). Teniendo en cuenta los datos clínicos, no es necesario realizar un ajuste de la dosis inicial en el caso de pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A; ver sección 4.4). La seguridad y la eficacia de nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B y C. Por lo tanto, no se recomienda tratar con Ofev a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Ofev se administra por vía oral. Las cápsulas se deben tomar con alimentos, y tragarse enteras con agua, sin masticarlas ni partirlas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a nintedanib, a los cacahuets, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

En los ensayos INPULSIS (ver sección 5.1), la diarrea fue la reacción adversa gastrointestinal más frecuente descrita en el 62,4 % de los pacientes tratados con Ofev, frente al 18,4 % de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes, la reacción adversa presentó una intensidad de leve a moderada y se produjo en los tres primeros meses de tratamiento. La diarrea dio lugar a la reducción de la dosis en el 10,7 % de los pacientes y a la suspensión del tratamiento con nintedanib en el 4,4 % de los pacientes.

La diarrea se debe tratar en cuanto aparezcan los primeros síntomas con una adecuada hidratación y la administración de medicamentos antidiarreicos, como la loperamida y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev puede reanudarse a una dosis reducida (100 mg dos veces al

día) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día). Si se produce una diarrea grave y persistente a pesar de seguir un tratamiento sintomático, el tratamiento con Ofev se debe suspender.

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron reacciones adversas gastrointestinales descritas con frecuencia (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el episodio presentó una intensidad de leve a moderada. Las náuseas dieron lugar a la suspensión del tratamiento con nintedanib en el 2,0 % de los pacientes. Los vómitos dieron lugar a la suspensión del tratamiento en el 0,8 % de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de recibir un tratamiento de soporte adecuado (incluido un tratamiento antiemético), puede que sea necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. El tratamiento puede reanudarse a una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día). Si persisten los síntomas graves, el tratamiento con Ofev se debe suspender.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de Ofev no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, el tratamiento con Ofev no se recomienda en dichos pacientes (ver sección 4.2).

La administración de nintedanib se asoció a un aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina (FA), gamma-glutamyltransferasa (GGT)), con un riesgo potencialmente más alto en el caso de las mujeres. Los aumentos en las transaminasas fueron reversibles cuando se redujo la dosis o se interrumpió el tratamiento. La administración de nintedanib se asoció también a un aumento de los niveles de bilirrubina. Los niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Ofev y, después, de forma periódica (por ejemplo, en cada visita del paciente) o siempre que esté clínicamente indicado. Si se detectan aumentos de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el LSN, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Ofev, así como vigilar al paciente de forma estrecha. Una vez que las transaminasas han recuperado los valores basales, el tratamiento con Ofev se puede reanudar a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o reiniciar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que después se podrá aumentar a la dosis completa (ver sección 4.2). Si se detecta algún aumento en las pruebas hepáticas asociado a signos o síntomas clínicos de daño hepático, como es la ictericia, el tratamiento con Ofev se debe suspender de forma permanente. Asimismo, es preciso investigar otras posibles causas de los aumentos de las enzimas hepáticas.

Hemorragia

La inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) puede estar asociada a un aumento del riesgo de hemorragia. En los ensayos INPULSIS realizados con Ofev, la frecuencia de pacientes que experimentaron efectos adversos hemorrágicos fue ligeramente superior en el grupo tratado con Ofev (10,3 %) que en el grupo tratado con placebo (7,8 %). La epistaxis no grave fue el episodio hemorrágico más frecuente. Los episodios hemorrágicos graves se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4 %; Ofev: 1,3 %).

Los pacientes con riesgo conocido de presentar sangrado, incluidos los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que recibían una dosis completa de anticoagulante, no se incluyeron en los estudios INPULSIS. Por lo tanto, estos pacientes solo deben ser tratados con Ofev si los beneficios esperados superan el riesgo potencial.

Episodios tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o ictus se excluyeron de los ensayos INPULSIS. Los episodios tromboembólicos arteriales se describieron con poca frecuencia: en el 0,7 % de los pacientes del grupo tratado con placebo y en el 2,5 % de los pacientes del grupo tratado con nintedanib. Mientras que los efectos adversos que reflejaban una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre los grupos de nintedanib y placebo, el porcentaje de pacientes que sufrió un infarto de miocardio fue mayor en el grupo de nintedanib (1,6 %) que en el grupo de placebo (0,5 %). Se deben tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes con un alto riesgo cardiovascular, incluida una enfermedad de las arterias coronarias conocida. En pacientes que desarrollan signos o síntomas de isquemia miocárdica aguda, se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento.

Tromboembolismo venoso

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

Perforaciones gastrointestinales

En los ensayos INPULSIS, no se observó ningún aumento del riesgo de sufrir perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes pueden presentar un riesgo más alto de sufrir perforación gastrointestinal. Se deben tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes que se hayan sometido anteriormente a una cirugía abdominal. El tratamiento con Ofev se debe iniciar como mínimo 4 semanas después de una cirugía abdominal. El tratamiento con Ofev se debe suspender de forma permanente en el caso de pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Hipertensión

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

Complicaciones en la cicatrización de las heridas

En los ensayos INPULSIS, no se observó un aumento de la frecuencia de complicaciones en la cicatrización de las heridas. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, nintedanib puede dificultar la cicatrización de las heridas. No se realizaron estudios específicos para evaluar el efecto de nintedanib sobre la curación de las heridas. Así pues, el tratamiento con Ofev solo se debe iniciar o, en el caso de una interrupción perioperatoria, reanudar basándose en la evaluación clínica de una adecuada cicatrización de las heridas.

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 (ver sección 5.1). Como se sabe que algunos otros inhibidores de la tirosina cinasa 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 choque anafiláctico grave en personas con alergia a la soja. Los pacientes con una alergia conocida a la proteína del cacahuete presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones graves a los preparados de soja.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Glicoproteína-P (gp-P)

Nintedanib es un sustrato de la gp-P (ver sección 5.2). La administración conjunta con ketoconazol, un potente inhibidor de la gp-P, aumentó la exposición a nintedanib 1,61 veces basándose en el AUC y 1,83 veces basándose en la C_{max} en un estudio específico de interacción farmacológica. En un estudio de interacción farmacológica con rifampicina, un potente inductor de la gp-P, la exposición a nintedanib disminuyó al 50,3 % basándose en el AUC y al 60,3 % basándose en la C_{max} en la administración conjunta con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib en monoterapia. Si se administran de forma conjunta con Ofev, los inhibidores potentes de la gp-P (por ejemplo, ketoconazol, eritromicina o ciclosporina) pueden aumentar la exposición a nintedanib. En tales casos, es preciso controlar estrechamente a los pacientes para evaluar la tolerabilidad a nintedanib. El tratamiento de los efectos adversos puede requerir la interrupción, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Ofev (ver sección 4.2).

Los inductores potentes de la gp-P (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan) pueden disminuir la exposición a nintedanib. En este caso se debe valorar la selección de un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inducción de la gp-P o en el que dicho potencial sea mínimo.

Enzimas del citocromo (CYP)

Tan solo una pequeña proporción de la biotransformación de nintedanib se produce a través de las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la porción de ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202, no inhibieron ni indujeron las enzimas CYP en estudios preclínicos con animales (ver sección 5.2). Así pues, se considera que hay pocas probabilidades de que se produzcan interacciones farmacológicas con nintedanib basándose en el metabolismo del CYP.

Administración conjunta con otros medicamentos

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal en humanos (ver sección 5.3). Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que estén siendo tratadas con Ofev que eviten quedarse embarazadas mientras reciban dicho tratamiento. También se les debe advertir que utilicen un método anticonceptivo adecuado durante al menos 3 meses después de la última dosis de Ofev. Dado que no se ha estudiado el efecto de nintedanib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos hormonales, para evitar un embarazo se deben utilizar anticonceptivos de barrera como segunda forma de anticoncepción.

Embarazo

No existe información sobre el uso de Ofev en mujeres embarazadas, pero los estudios preclínicos de este principio activo en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como nintedanib puede causar daño fetal también en humanos, no se debe utilizar durante el embarazo.

Se debe aconsejar a las pacientes que informen a su médico o farmacéutico si se quedan embarazadas durante el tratamiento con Ofev.

Si una paciente se queda embarazada mientras está recibiendo tratamiento con Ofev, debe recibir la información correspondiente sobre el riesgo potencial que existe para el feto. En este caso, se debe valorar la necesidad de finalizar el tratamiento con Ofev.

Lactancia

No se dispone de información relativa a la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche materna.

Los estudios preclínicos mostraron que pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5\%$ de la dosis administrada) se excretaban en la leche de las ratas lactantes. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/ lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Ofev.

Fertilidad

Basándose en las investigaciones preclínicas, no hay evidencia de que afecte a la fertilidad masculina (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta los estudios de toxicidad subcrónica y crónica, no hay evidencia de que la fertilidad femenina en ratas se vea afectada a un nivel de exposición sistémica similar al de la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ofev sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se aconsejará a los pacientes que tomen las debidas precauciones cuando conduzcan o utilicen máquinas si están siguiendo un tratamiento con Ofev.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Nintedanib se ha estudiado en ensayos clínicos que incluyeron a 1.529 pacientes que padecían FPI. Los datos de seguridad incluidos a continuación se basan en los dos estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo realizados en 1.061 pacientes para comparar el tratamiento con nintedanib 150 mg dos veces al día con el tratamiento con placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2).

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) asociadas al uso de nintedanib descritas con más frecuencia incluyeron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, apetito disminuido, pérdida de peso y aumento de las enzimas hepáticas.

Para obtener información sobre el manejo de reacciones adversas específicas, ver sección 4.4.

Tabla de reacciones adversas

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 1 resume las frecuencias de las reacciones adversas a medicamentos descritas en el grupo tratado con nintedanib (638 pacientes), agrupadas a partir de los dos ensayos clínicos fase III 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 1: Resumen de las RAMs por categoría de frecuencia

Frecuencia	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 < 1/100)
Sistema de clasificación de órganos			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida de peso, Apetito disminuido	
Trastornos vasculares			Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Dolor abdominal	Vómitos	
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

Descripción de reacciones adversas específicas*Diarrea*

La diarrea se describió en el 62,4 % de los pacientes tratados con nintedanib. El episodio resultó tener una intensidad grave en el 3,3 % de los pacientes tratados con nintedanib. Más de dos tercios de los pacientes que sufrieron diarrea describieron que ésta había aparecido por primera vez durante los primeros tres meses de tratamiento. La diarrea provocó la suspensión permanente del tratamiento en el 4,4 % de los pacientes; en el resto de los casos, los episodios se trataron con un tratamiento antidiarreico, una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Aumento de las enzimas hepáticas

El aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4) se describió en el 13,6 % de los pacientes tratados con nintedanib. Los aumentos de las enzimas hepáticas fueron reversibles y no estuvieron asociados a una enfermedad hepática clínicamente manifiesta.

Para obtener más información sobre las poblaciones especiales y sobre las medidas y ajustes de dosis recomendados en caso de diarrea y aumento de las enzimas hepáticas, ver las secciones 4.4 y 4.2 respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/ riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No hay ningún antídoto ni tratamiento específico en el caso de producirse una sobredosis de Ofev. Dos pacientes del programa de oncología presentaron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día durante un máximo de ocho días. Las reacciones adversas observadas coincidieron con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, aumento de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de estas reacciones adversas. En los ensayos INPULSIS, un paciente se expuso de forma accidental a una dosis de 600 mg al día durante un total de 21 días. Durante el período de dosificación incorrecta, se produjo y se resolvió un efecto adverso no grave (rinofaringitis), pero no se informó de la aparición de otros episodios. En el caso de producirse una sobredosis, es preciso interrumpir el tratamiento e iniciar las medidas de apoyo generales que resulten adecuadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa, código ATC: L01XE31.

Mecanismo de acción

Nintedanib es un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina cinasa, incluidos los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR) α y β , los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1-3 y los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) 1-3. Nintedanib se une de forma competitiva al sitio de unión de adenosina trifosfato (ATP) de estos receptores y bloquea la señalización intracelular. Además, nintedanib inhibe las cinasas Flt-3 (proteína tirosina cinasa similar a Fms), Lck (proteína tirosina cinasa específica de linfocitos), Lyn (proteína tirosina cinasa Lyn) y Src (proteína tirosina cinasa proto-oncogénica Src).

Efectos farmacodinámicos

Nintedanib inhibe la activación de las cascadas de señalización FGFR y PDGFR, que están estrechamente implicadas en la proliferación, la migración y la diferenciación de los fibroblastos/miofibroblastos pulmonares, las células características en la patología de la fibrosis pulmonar idiopática. En la actualidad, no se ha logrado aclarar por completo el impacto potencial de la inhibición del VEGFR provocada por nintedanib ni la actividad anti-angiogénica de nintedanib en la patología de la FPI. En modelos preclínicos de fibrosis pulmonar, nintedanib ejerce una potente acción antifibrótica y antiinflamatoria. Nintedanib inhibe la proliferación, la migración y la transformación de fibroblastos en miofibroblastos de los fibroblastos pulmonares humanos de pacientes con FPI.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica de nintedanib se ha estudiado en pacientes con FPI en dos ensayos con diseño idéntico fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (INPULSIS-1 (1199.32) e INPULSIS-2 (1199.34)). Los pacientes con una CVF basal prevista inferior al 50 % o un factor de transferencia de monóxido de carbono (DLCO, corregido para la hemoglobina) prevista inferior al 30 % en el nivel basal se excluyeron de los ensayos. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 3:2 entre el tratamiento con Ofev 150 mg y el tratamiento con placebo dos veces al día durante 52 semanas.

La variable principal fue la pérdida anual de la capacidad vital forzada (CVF). Los criterios de valoración secundarios principales fueron el cambio respecto al valor basal en la puntuación obtenida a las 52 semanas en el Saint George's Respiratory Questionnaire (CRSG) y el tiempo hasta que se produjo la primera exacerbación aguda de la FPI.

Pérdida anual de la CVF

La pérdida anual 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 coincidente en ambos ensayos. Ver los resultados del estudio individual y conjunto en la Tabla 2.

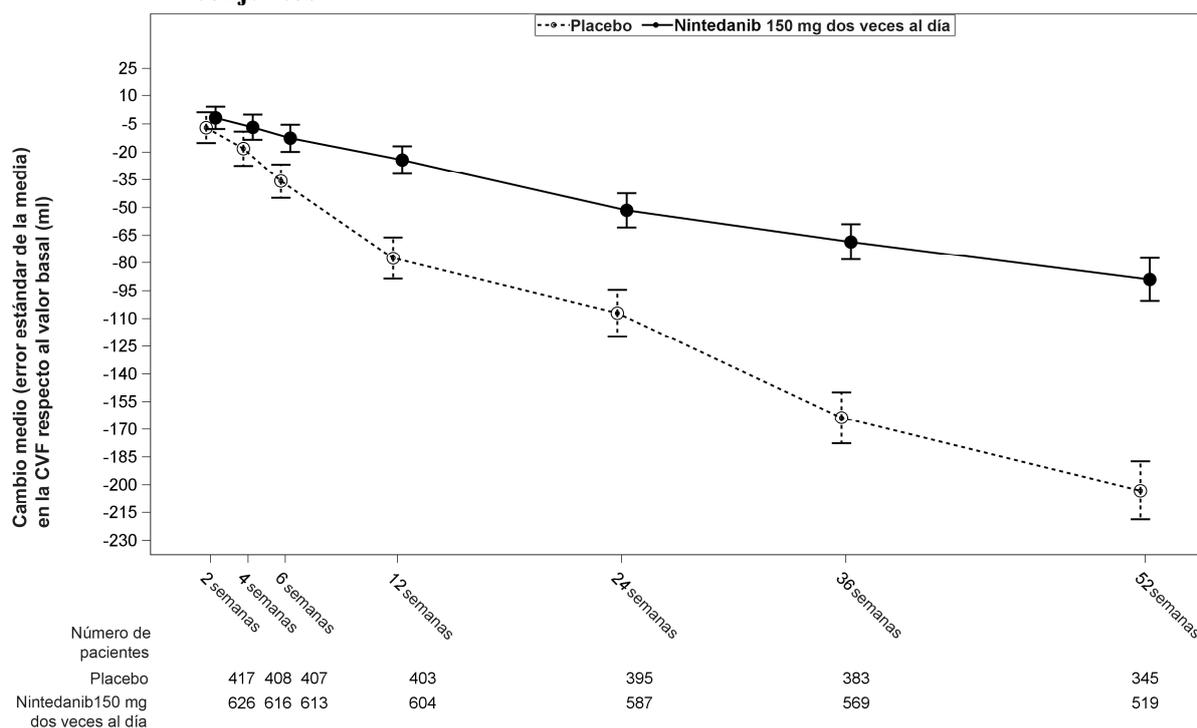
Tabla 2: Pérdida anual de la CVF (ml) en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSI-2 Conjunto	
	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
Pérdida ¹ (error estándar) en el transcurso de 52 semanas	-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 con el placebo						
Diferencia ¹		125,3		93,7		109,9
95 % de IC		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
valor p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Calculado basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios. IC: intervalo de confianza						

La robustez del efecto de nintedanib a la hora de reducir la pérdida anual de la CVF se confirmó en todos los análisis de sensibilidad preespecificados. En pacientes en los que faltan datos, el análisis principal supone que la pérdida de la CVF después del último valor observado sería similar a la pérdida en otros pacientes del mismo grupo de tratamiento. En un análisis de sensibilidad que supuso que, en el caso de los pacientes en los que faltan datos en la semana 52, la pérdida de la CVF después del último valor observado sería la misma que en todos los pacientes tratados con placebo, la diferencia ajustada en la pérdida anual entre nintedanib y placebo fue de 113,9 ml/año (95 % de IC: 69,2, 158,5) en el ensayo INPULSIS-1 y de 83,3 ml/año (95 % de IC: 37,6, 129,0) en el ensayo INPULSIS-2.

Además, se observaron efectos similares en otros criterios de valoración relativos a la función pulmonar, como son el cambio respecto al valor basal en la CVF en la semana 52 y los análisis de los pacientes que respondieron en términos de CVF, lo que corrobora aún más los efectos de nintedanib a la hora de enlentecer la progresión de la enfermedad. Ver en la figura 1 la evolución del cambio respecto al valor basal a lo largo del tiempo en los dos grupos de tratamiento basándose en el análisis conjunto de los estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2.

Figura 1: Cambio medio (error estándar de la media (SEM)) respecto al valor basal (ml) observado en la CVF a lo largo del tiempo; estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos



bid = dos veces al día

Análisis de los pacientes que responden en términos de CVF

En ambos ensayos INPULSIS, la proporción de pacientes que respondieron en términos de CVF, definidos como los pacientes con una pérdida absoluta en la CVF prevista inferior al 5 % (un umbral indicador del aumento del riesgo de mortalidad en la FPI), fue significativamente más alta en el grupo tratado con nintedanib que en el grupo tratado con placebo. En los análisis que utilizaron un umbral conservador del 10 % se observaron resultados similares. Ver los resultados del estudio individual y conjunto en la Tabla 3.

Tabla 3: Proporción de pacientes que respondieron en términos de CVF a las 52 semanas en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

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

¹ Los pacientes que responden son aquellos que no presentan una pérdida absoluta superior al 5 % o superior al 10 % en el % de CVF previsto, dependiendo del umbral y con una evaluación de la CVF a las 52 semanas.

² Basándose en una regresión logística.

Tiempo hasta la progresión (≥ 10 % de pérdida absoluta de la CVF prevista o muerte)

Desde el punto de vista estadístico, en ambos ensayos INPULSIS, el riesgo de progresión fue significativamente menor en los pacientes tratados con nintedanib que en los tratados con placebo. En el análisis conjunto, el cociente de riesgos (hazard ratio) fue de 0,60, lo que indica una reducción de un 40 % del riesgo de progresión en los pacientes tratados con nintedanib en comparación con los tratados con placebo.

Tabla 4: Frecuencia de pacientes con ≥ 10 % de pérdida absoluta de la CVF prevista o muerte en el transcurso de 52 semanas y tiempo hasta la progresión en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjunto	
	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 en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparación con el placebo ¹						
valor p ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Cociente de riesgos (hazard ratio) ³		0,53		0,67		0,60
95 % de IC		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)
¹ Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen). ² Basándose en una prueba de orden logarítmico. ³ Basándose en un modelo de regresión de Cox.						

Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del CRSG en la semana 52

La puntuación total del CRSG para medir la calidad de vida relacionada con la salud se analizó a las 52 semanas. En el ensayo INPULSIS-2, los pacientes que recibieron placebo presentaron un mayor aumento respecto al valor basal en la puntuación total del CRSG que los pacientes que recibieron nintedanib 150 mg dos veces al día. El deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud fue menor en el grupo tratado con nintedanib; la diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa (-2,69; 95 % de IC: -4,95, -0,43; p=0,0197).

En el ensayo INPULSIS-1, el aumento respecto al valor basal en la puntuación total del CRSG en la semana 52 fue similar entre los grupos de nintedanib y placebo (diferencia entre los grupos de tratamiento: -0,05; 95 % de IC: -2,50, 2,40; p=0,9657). En el análisis conjunto de los ensayos INPULSIS, el cambio medio calculado desde el valor basal hasta la semana 52 en la puntuación total del CRSG fue menor en el grupo tratado con nintedanib (3,53) que en el grupo tratado con placebo (4,96), con una diferencia entre los grupos de tratamiento de -1,43 (95 % de IC: -3,09, 0,23; p=0,0923). En conjunto, el efecto de nintedanib sobre la calidad de vida relacionada con la salud medida por la puntuación total del CRSG es moderado, lo que indica que empeora menos la situación que el placebo.

Tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la FPI

En el ensayo INPULSIS-2, el riesgo de presentar una primera exacerbación aguda de la FPI en el transcurso de 52 semanas fue significativamente menor en los pacientes que recibieron nintedanib que en aquellos que recibieron placebo; en el ensayo INPULSIS-1, no se observó ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento. En el análisis conjunto de los ensayos INPULSIS, los pacientes que recibieron nintedanib presentaron un riesgo de una primera exacerbación aguda numéricamente menor que los que fueron tratados con placebo. Ver los resultados del estudio individual y conjunto en la Tabla 5.

Tabla 5: Frecuencia de pacientes con exacerbaciones agudas de la FPI en el transcurso de 52 semanas y análisis del tiempo hasta la primera exacerbación basándose en los episodios descritos por el investigador en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjunto	
	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 en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparación con el placebo ¹						
valor p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Cociente de riesgos (hazard ratio) ³		1,15		0,38		0,64
95 % de IC		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)
¹ Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen). ² Basándose en una prueba de orden logarítmico. ³ Basándose en un modelo de regresión de Cox.						

Todos los efectos adversos de exacerbación aguda de la FPI descritos por el investigador fueron adjudicados por un comité de adjudicación de evaluación ciega. Con los datos conjuntos se realizó un análisis preespecificado de sensibilidad del tiempo hasta la primera adjudicación de "confirmación" o "sospecha" de exacerbación aguda de la FPI. La frecuencia de pacientes con al menos una exacerbación adjudicada en el transcurso de 52 semanas fue inferior en el grupo tratado con nintedanib (1,9 % de los pacientes) que en el grupo tratado con placebo (5,7 % de los pacientes). El análisis del tiempo transcurrido hasta los episodios de exacerbación adjudicados que utilizó los datos conjuntos obtuvo un cociente de riesgos (hazard ratio) de 0,32 (95 % de IC: 0,16, 0,65; p=0,0010). Esto indica que el riesgo de tener una primera exacerbación aguda adjudicada a la FPI fue estadística y significativamente menor en el grupo tratado con nintedanib que en el grupo tratado con placebo en cualquier momento.

Análisis de supervivencia

En el análisis conjunto preespecificado de los datos de supervivencia de los ensayos INPULSIS, la mortalidad global en el transcurso de 52 semanas fue inferior en el grupo tratado con nintedanib (5,5 %) que en el grupo tratado con placebo (7,8 %). El análisis del tiempo transcurrido hasta la muerte dio lugar a un cociente de riesgos (hazard ratio) de 0,70 (95 % de IC: 0,43, 1,12; p=0,1399). Los resultados de todos los criterios de valoración de supervivencia (tales como la mortalidad durante el tratamiento o la mortalidad respiratoria) mostraron una diferencia numérica homogénea en favor de nintedanib.

Tabla 6: Mortalidad por todas las causas en el transcurso de 52 semanas en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjunto	
	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 en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparación con el placebo ¹						
valor p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Cociente de riesgos (hazard ratio) ³		0,63		0,74		0,70
95 % de IC		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)
¹ Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen). ² Basándose en una prueba de orden logarítmico. ³ Basándose en un modelo de regresión de Cox.						

Evidencia de soporte de los resultados del ensayo fase II (1199.30) con Ofev 150 mg dos veces al día
 El ensayo en fase II de búsqueda de dosis, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó a un grupo tratado con una dosis de nintedanib 150 mg dos veces al día, ofrece pruebas adicionales sobre la eficacia del medicamento.

La variable principal, la pérdida anual de la CVF en el transcurso de 52 semanas, fue inferior en el grupo tratado con nintedanib (-0,060 l/año, N=84) que en el grupo tratado con placebo (-0,190 l/año, N=83). La diferencia calculada entre los grupos de tratamiento fue de 0,131 l/año (95 % de IC: 0,027, 0,235). La diferencia entre los grupos de tratamiento alcanzó la significación estadística nominal (p=0,0136).

El cambio medio calculado respecto al valor basal en la puntuación total del CRSG a las 52 semanas fue de 5,46 en el caso del grupo tratado con placebo, lo que indica un empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud, y de -0,66 en el caso del grupo tratado con nintedanib, lo que indica una calidad de vida relacionada con la salud estable. La diferencia media calculada para nintedanib comparada con el placebo fue de -6,12 (95 % de IC: -10,57, -1,67; p=0,0071).

El número de pacientes con exacerbaciones agudas de la FPI en el transcurso de 52 semanas fue inferior en el grupo tratado con nintedanib (2,3 %, N=86) que en el grupo tratado con placebo (13,8 %, N=87). El cociente de riesgos (hazard ratio) calculado de nintedanib frente al placebo fue de 0,16 (95 % de IC: 0,04, 0,71; p=0,0054).

Intervalo QT

En un estudio específico realizado en pacientes con cáncer de las células renales, se registraron las mediciones de los intervalos QT/QTc y se demostró que una dosis oral única de 200 mg de nintedanib, así como dosis orales múltiples de 200 mg de nintedanib administradas dos veces al día durante 15 días no prolongaron el intervalo QTcF.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ofev en los diferentes grupos de la población pediátrica con FPI (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Nintedanib alcanzó la concentración plasmática máxima aproximadamente de 2 a 4 horas después de la administración oral como cápsula de gelatina blanda junto con alimentos (rango de 0,5 a 8 horas). La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg fue del 4,69 % (90 % de IC: 3,615 a 6,078) en voluntarios sanos. La absorción y la biodisponibilidad disminuyen por los efectos de los transportadores y por el metabolismo sustancial de primer paso. La proporcionalidad de la dosis se demostró mediante un aumento de la exposición a nintedanib (rango de dosis de 50 a 450 mg una vez al día y de 150 a 300 mg dos veces al día). Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se lograron como muy tarde en el plazo de una semana de dosificación.

Después de la ingesta de alimentos, la exposición a nintedanib aumentó en aproximadamente el 20 % en comparación con la administración en ayunas (IC: 95,3 a 152,5 %) y la absorción se retrasó (mediana de t_{max} en ayunas: 2,00 h; con alimentos: 3,98 h).

Distribución

Nintedanib sigue al menos una cinética de disposición bifásica. Después de una perfusión intravenosa, se observó un alto volumen de distribución durante la fase terminal (V_{ss} : 1.050 l, 45,0 % de gCV).

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

Biotransformación

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

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

Eliminación

El aclaramiento plasmático total después de la perfusión intravenosa fue alto (aclaramiento: 1.390 ml/min, 28,8 % de gCV). La eliminación por la orina del principio activo inalterado en el plazo de 48 horas fue de aproximadamente el 0,05 % de la dosis (31,5 % de gCV) después de la administración oral, y de aproximadamente 1,4 % de la dosis (24,2 % de gCV) después de la administración intravenosa; el aclaramiento renal fue de 20 ml/min (32,6 % de gCV). La principal vía de eliminación del fármaco marcado radioactivamente después de la administración oral de [¹⁴C] nintedanib fue la excreción biliar/fecal (93,4 % de la dosis, 2,61 % de gCV). La contribución de la eliminación renal al aclaramiento total fue baja (0,649 % de la dosis, 26,3 % de gCV). La recuperación total se consideró completa (por encima del 90 %) en los cuatro días posteriores a la dosificación. La semivida terminal de nintedanib fue de entre 10 y 15 horas (gCV de aproximadamente el 50 %).

Linealidad / no linealidad

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

Transporte

Nintedanib es un sustrato de la gp-P. Para obtener más información sobre el potencial de interacción de nintedanib con este transportador, ver sección 4.5. Se demostró 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 resultó ser un sustrato de la BCRP. Solo se observó *in vitro* un leve potencial inhibidor en el OCT-1, la BCRP y la gp-P, pero se considera que esto tiene una baja relevancia clínica. Lo mismo se aplica a nintedanib como sustrato del OCT-1.

Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales

Las propiedades farmacocinéticas de nintedanib fueron similares en los voluntarios sanos, los pacientes con FPI y los pacientes con cáncer. Basándose en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con FPI y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (N=1.191) y en las investigaciones descriptivas, la exposición a nintedanib no se vio afectada por el sexo (corregido por el peso corporal), la insuficiencia renal leve y moderada (calculada según el aclaramiento de creatinina), el consumo de alcohol ni por el genotipo de la gp-P. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron efectos moderados en la exposición a nintedanib por edad, peso corporal y raza, que se describen a continuación. Teniendo en cuenta la alta variabilidad de la exposición entre individuos, los efectos moderados observados no se consideran clínicamente relevantes (ver sección 4.4).

Edad

La exposición a nintedanib aumentó linealmente con la edad. El $AUC_{\tau,ss}$ disminuyó en un 16 % en el caso de un paciente de 45 años y aumentó en un 13 % en el caso de un paciente de 76 años en comparación con un paciente con la mediana de edad de 62 años. El rango de edad cubierto por el análisis fue de 29 a 85 años; aproximadamente el 5 % de la población era mayor de 75 años. Basándose en un modelo farmacocinético poblacional, se observó un aumento en la exposición a nintedanib de aproximadamente entre el 20 y el 25 % en pacientes de 75 años o más, en comparación con pacientes menores de 65 años.

No se han realizado estudios con poblaciones pediátricas.

Peso corporal

Se observó una correlación inversa entre el peso corporal y la exposición a nintedanib. El $AUC_{\tau,ss}$ aumentó en un 25 % en el caso de un paciente de 50 kg (percentil 5) y disminuyó en un 19 % en el caso de un paciente de 100 kg (percentil 95) en comparación con un paciente con la mediana de peso de 71,5 kg.

Raza

La exposición media geométrica a nintedanib fue un 33 % superior en pacientes chinos, taiwaneses e indios, mientras que fue un 22 % inferior en el caso de pacientes coreanos comparados con los caucásicos (corregido por peso corporal). Los datos procedentes de individuos de raza negra eran muy limitados, pero se encuentran en el mismo rango que en el caso de los caucásicos.

Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos sobre nintedanib se recopilaron en pacientes con anomalías en los parámetros hepáticos, definidas por aumentos en los niveles de AST, ALT y bilirrubina. Se observó una tendencia a una exposición elevada en pacientes con valores de AST y ALT (hasta 10 veces el LSN) y niveles de bilirrubina elevados (hasta 1,5 veces el LSN) en el nivel basal comparado con los pacientes con niveles normales de AST, ALT y bilirrubina. En los pacientes con niveles de ALT o AST > 10 veces el LSN y de bilirrubina > 1,5 veces el LSN, los datos eran demasiado limitados para extraer conclusiones.

Tratamiento conjunto con pirfenidona

En un pequeño estudio de diseño de grupos paralelos realizado con pacientes japoneses que padecían FPI (13 pacientes recibieron nintedanib junto con el tratamiento crónico con dosis estándar de pirfenidona; 11 pacientes recibieron nintedanib en monoterapia), la exposición a nintedanib disminuyó al 68,3 % basándose en el AUC y al 59,2 % basándose en la C_{max} cuando se administró junto con pirfenidona, en comparación con la administración de nintedanib en monoterapia. Nintedanib no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la pirfenidona (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general

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

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

No se produjeron signos de aumentos en las enzimas hepáticas en ratas, perros y monos *Cynomolgus*. Los aumentos leves en las enzimas hepáticas que no se debían a efectos adversos graves, como la diarrea, se observaron únicamente en monos Rhesus.

Toxicidad para la reproducción

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

En el caso de los conejos, la mortalidad embrionofetal y los efectos teratogénicos se observaron a una exposición aproximadamente 3 veces superior a la dosis humana máxima recomendada, pero se observaron efectos equívocos en el desarrollo embrionofetal del esqueleto axial y del corazón a una exposición inferior a la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día.

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

triglicéridos de cadena media
grasa dura
lecitina (soja) (E322)

Cubierta exterior de la cápsula

gelatina
glicerol (85 %)
dióxido de titanio (E171)
óxido de hierro rojo (E172)
óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión

barniz de goma laca
óxido de hierro negro (E172)
propilenglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ofev 100 mg cápsulas blandas se encuentra disponible en los siguientes tamaños de envase:

- 30 x 1 cápsulas blandas en blísters unidos perforados de aluminio/aluminio
- 60 x 1 cápsulas blandas en blísters unidos perforados de aluminio/aluminio

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 150 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Una cápsula contiene 150 mg de nintedanib (como esilato).

Excipiente(s) con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 1,8 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Ofev 150 mg cápsulas blandas son cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color marrón, grabadas en un lado en color negro con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y “150”.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ofev está indicado en adultos para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada es de 150 mg de nintedanib dos veces al día, administrados aproximadamente con 12 horas de diferencia.

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

Ajustes de la dosis

Además del tratamiento sintomático si procede, el manejo de las reacciones adversas de Ofev (ver secciones 4.4 y 4.8) puede incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporal del tratamiento hasta que la reacción adversa específica haya alcanzado de nuevo niveles que permitan la continuación del tratamiento. El tratamiento con Ofev se puede reanudar a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o a una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si un paciente no tolera 100 mg dos veces al día, el tratamiento con Ofev se debe suspender.

En caso de interrumpir el tratamiento debido al aumento de la aspartato aminotransferasa (AST) o la alanina aminotransferasa (ALT) por encima de 3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), una

vez que las transaminasas hayan recuperado los valores basales, el tratamiento con Ofev se puede reanudar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que posteriormente podrá aumentarse a la dosis completa (150 mg dos veces al día) (ver secciones 4.4 y 4.8).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias globales en la seguridad y la eficacia en pacientes de edad avanzada. *A priori*, no es necesario un ajuste de la dosis en función de la edad del paciente. Los pacientes con una edad igual o superior a 75 años pueden tener más probabilidades de necesitar una reducción de la dosis para tratar los efectos adversos (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se elimina a través del riñón (ver sección 5.2). No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (< 30 ml/min de aclaramiento de creatinina).

Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina principalmente a través de la excreción biliar y fecal (> 90 %; ver sección 5.2). Teniendo en cuenta los datos clínicos, no es necesario realizar un ajuste de la dosis inicial en el caso de pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A; ver sección 4.4). La seguridad y la eficacia de nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B y C. Por lo tanto, no se recomienda tratar con Ofev a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C).

Población pediátrica

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

Forma de administración

Ofev se administra por vía oral. Las cápsulas se deben tomar con alimentos, y tragarse enteras con agua, sin masticarlas ni partirlas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a nintedanib, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos gastrointestinales

Diarrea

En los ensayos INPULSIS (ver sección 5.1), la diarrea fue la reacción adversa gastrointestinal más frecuente descrita en el 62,4 % de los pacientes tratados con Ofev, frente al 18,4 % de los pacientes tratados con placebo (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes, la reacción adversa presentó una intensidad de leve a moderada y se produjo en los tres primeros meses de tratamiento. La diarrea dio lugar a la reducción de la dosis en el 10,7 % de los pacientes y a la suspensión del tratamiento con nintedanib en el 4,4 % de los pacientes.

La diarrea se debe tratar en cuanto aparezcan los primeros síntomas con una adecuada hidratación y la administración de medicamentos antidiarreicos, como la loperamida y puede requerir la interrupción del tratamiento. El tratamiento con Ofev puede reanudarse a una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día). Si se produce una diarrea grave y persistente a pesar de seguir un tratamiento sintomático, el tratamiento con Ofev se debe suspender.

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos fueron reacciones adversas gastrointestinales descritas con frecuencia (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el episodio presentó una intensidad de leve a moderada. Las náuseas dieron lugar a la suspensión del tratamiento con nintedanib en el 2,0 % de los pacientes. Los vómitos dieron lugar a la suspensión del tratamiento en el 0,8 % de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de recibir un tratamiento de soporte adecuado (incluido un tratamiento antiemético), puede que sea necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. El tratamiento puede reanudarse a una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día). Si persisten los síntomas graves, el tratamiento con Ofev se debe suspender.

Función hepática

La seguridad y la eficacia de Ofev no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, el tratamiento con Ofev no se recomienda en dichos pacientes (ver sección 4.2).

La administración de nintedanib se asoció a un aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina (FA), gamma-glutamilttransferasa (GGT)), con un riesgo potencialmente más alto en el caso de las mujeres. Los aumentos en las transaminasas fueron reversibles cuando se redujo la dosis o se interrumpió el tratamiento. La administración de nintedanib se asoció también a un aumento de los niveles de bilirrubina. Los niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Ofev y, después, de forma periódica (por ejemplo, en cada visita del paciente) o siempre que esté clínicamente indicado. Si se detectan aumentos de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el LSN, se recomienda reducir la dosis o interrumpir el tratamiento con Ofev, así como vigilar al paciente de forma estrecha. Una vez que las transaminasas han recuperado los valores basales, el tratamiento con Ofev se puede reanudar a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o reiniciar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que después se podrá aumentar a la dosis completa (ver sección 4.2). Si se detecta algún aumento en las pruebas hepáticas asociado a signos o síntomas clínicos de daño hepático, como es la ictericia, el tratamiento con Ofev se debe suspender de forma permanente. Asimismo, es preciso investigar otras posibles causas de los aumentos de las enzimas hepáticas.

Hemorragia

La inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) puede estar asociada a un aumento del riesgo de hemorragia. En los ensayos INPULSIS realizados con Ofev, la frecuencia de pacientes que experimentaron efectos adversos hemorrágicos fue ligeramente superior en el grupo tratado con Ofev (10,3 %) que en el grupo tratado con placebo (7,8 %). La epistaxis no grave fue el episodio hemorrágico más frecuente. Los episodios hemorrágicos graves se produjeron con frecuencias bajas y similares en los 2 grupos de tratamiento (placebo: 1,4 %; Ofev: 1,3 %).

Los pacientes con riesgo conocido de presentar sangrado, incluidos los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que recibían una dosis completa de anticoagulante, no se incluyeron en los estudios INPULSIS. Por lo tanto, estos pacientes solo deben ser tratados con Ofev si los beneficios esperados superan el riesgo potencial.

Episodios tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o ictus se excluyeron de los ensayos INPULSIS. Los episodios tromboembólicos arteriales se describieron con poca frecuencia: en el 0,7 % de los pacientes del grupo tratado con placebo y en el 2,5 % de los pacientes del grupo tratado con nintedanib. Mientras que los efectos adversos que reflejaban una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre los grupos de nintedanib y placebo, el porcentaje de pacientes que sufrió un infarto de miocardio fue mayor en el grupo de nintedanib (1,6 %) que en el grupo de placebo (0,5 %). Se deben tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes con un alto riesgo cardiovascular, incluida una enfermedad de las arterias coronarias conocida. En pacientes que desarrollan signos o síntomas de isquemia miocárdica aguda, se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento.

Tromboembolismo venoso

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

Perforaciones gastrointestinales

En los ensayos INPULSIS, no se observó ningún aumento del riesgo de sufrir perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes pueden presentar un riesgo más alto de sufrir perforación gastrointestinal. Se deben tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes que se hayan sometido anteriormente a una cirugía abdominal. El tratamiento con Ofev se debe iniciar como mínimo 4 semanas después de una cirugía abdominal. El tratamiento con Ofev se debe suspender de forma permanente en el caso de pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Hipertensión

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

Complicaciones en la cicatrización de las heridas

En los ensayos INPULSIS, no se observó un aumento de la frecuencia de complicaciones en la cicatrización de las heridas. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, nintedanib puede dificultar la cicatrización de las heridas. No se realizaron estudios específicos para evaluar el efecto de nintedanib sobre la curación de las heridas. Así pues, el tratamiento con Ofev solo se debe iniciar o, en el caso de una interrupción perioperatoria, reanudar basándose en la evaluación clínica de una adecuada cicatrización de las heridas.

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 (ver sección 5.1). Como se sabe que algunos otros inhibidores de la tirosina cinasa 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 choque anafiláctico grave en personas con alergia a la soja. Los pacientes con una alergia conocida a la proteína del cacahuete presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones graves a los preparados de soja.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Glicoproteína-P (gp-P)

Nintedanib es un sustrato de la gp-P (ver sección 5.2). La administración conjunta con ketoconazol, un potente inhibidor de la gp-P, aumentó la exposición a nintedanib 1,61 veces basándose en el AUC y 1,83 veces basándose en la C_{max} en un estudio específico de interacción farmacológica. En un estudio de interacción farmacológica con rifampicina, un potente inductor de la gp-P, la exposición a nintedanib disminuyó al 50,3 % basándose en el AUC y al 60,3 % basándose en la C_{max} en la administración conjunta con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib en monoterapia. Si se administran de forma conjunta con Ofev, los inhibidores potentes de la gp-P (por ejemplo, ketoconazol, eritromicina o ciclosporina) pueden aumentar la exposición a nintedanib. En tales casos, es preciso controlar estrechamente a los pacientes para evaluar la tolerabilidad a nintedanib. El tratamiento de los efectos adversos puede requerir la interrupción, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Ofev (ver sección 4.2).

Los inductores potentes de la gp-P (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan) pueden disminuir la exposición a nintedanib. En este caso se debe valorar la selección de un medicamento concomitante alternativo que no tenga potencial de inducción de la gp-P o en el que dicho potencial sea mínimo.

Enzimas del citocromo (CYP)

Tan solo una pequeña proporción de la biotransformación de nintedanib se produce a través de las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la porción de ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202, no inhibieron ni indujeron las enzimas CYP en estudios preclínicos con animales (ver sección 5.2). Así pues, se considera que hay pocas probabilidades de que se produzcan interacciones farmacológicas con nintedanib basándose en el metabolismo del CYP.

Administración conjunta con otros medicamentos

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / anticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal en humanos (ver sección 5.3). Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que estén siendo tratadas con Ofev que eviten quedarse embarazadas mientras reciban dicho tratamiento. También se les debe advertir que utilicen un método anticonceptivo adecuado durante al menos 3 meses después de la última dosis de Ofev. Dado que no se ha estudiado el efecto de nintedanib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos hormonales, para evitar un embarazo se deben utilizar anticonceptivos de barrera como segunda forma de anticoncepción.

Embarazo

No existe información sobre el uso de Ofev en mujeres embarazadas, pero los estudios preclínicos de este principio activo en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como nintedanib puede causar daño fetal también en humanos, no se debe utilizar durante el embarazo.

Se debe aconsejar a las pacientes que informen a su médico o farmacéutico si se quedan embarazadas durante el tratamiento con Ofev.

Si una paciente se queda embarazada mientras está recibiendo tratamiento con Ofev, debe recibir la información correspondiente sobre el riesgo potencial que existe para el feto. En este caso, se debe valorar la necesidad de finalizar el tratamiento con Ofev.

Lactancia

No se dispone de información relativa a la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche materna.

Los estudios preclínicos mostraron que pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5\%$ de la dosis administrada) se excretaban en la leche de las ratas lactantes. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/ lactantes. Debe interrumpirse la lactancia durante el tratamiento con Ofev.

Fertilidad

Basándose en las investigaciones preclínicas, no hay evidencia de que afecte a la fertilidad masculina (ver sección 5.3). Teniendo en cuenta los estudios de toxicidad subcrónica y crónica, no hay evidencia de que la fertilidad femenina en ratas se vea afectada a un nivel de exposición sistémica similar al de la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Ofev sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se aconsejará a los pacientes que tomen las debidas precauciones cuando conduzcan o utilicen máquinas si están siguiendo un tratamiento con Ofev.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Nintedanib se ha estudiado en ensayos clínicos que incluyeron a 1.529 pacientes que padecían FPI. Los datos de seguridad incluidos a continuación se basan en los dos estudios fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo realizados en 1.061 pacientes para comparar el tratamiento con nintedanib 150 mg dos veces al día con el tratamiento con placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2).

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) asociadas al uso de nintedanib descritas con más frecuencia incluyeron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, apetito disminuido, pérdida de peso y aumento de las enzimas hepáticas.

Para obtener información sobre el manejo de reacciones adversas específicas, ver sección 4.4.

Tabla de reacciones adversas

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 1 resume las frecuencias de las reacciones adversas a medicamentos descritas en el grupo tratado con nintedanib (638 pacientes), agrupadas a partir de los dos ensayos clínicos fase III 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 1: Resumen de las RAMs por categoría de frecuencia

Frecuencia	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 < 1/100)
Sistema de clasificación de órganos			
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Pérdida de peso, Apetito disminuido	
Trastornos vasculares			Hipertensión
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Náuseas, Dolor abdominal	Vómitos	
Trastornos hepato biliares	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

Descripción de reacciones adversas específicas*Diarrea*

La diarrea se describió en el 62,4 % de los pacientes tratados con nintedanib. El episodio resultó tener una intensidad grave en el 3,3 % de los pacientes tratados con nintedanib. Más de dos tercios de los pacientes que sufrieron diarrea describieron que ésta había aparecido por primera vez durante los primeros tres meses de tratamiento. La diarrea provocó la suspensión permanente del tratamiento en el 4,4 % de los pacientes; en el resto de los casos, los episodios se trataron con un tratamiento antidiarreico, una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4).

Aumento de las enzimas hepáticas

El aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4) se describió en el 13,6 % de los pacientes tratados con nintedanib. Los aumentos de las enzimas hepáticas fueron reversibles y no estuvieron asociados a una enfermedad hepática clínicamente manifiesta.

Para obtener más información sobre las poblaciones especiales y sobre las medidas y ajustes de dosis recomendados en caso de diarrea y aumento de las enzimas hepáticas, ver las secciones 4.4 y 4.2 respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/ riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#).

4.9 Sobredosis

No hay ningún antídoto ni tratamiento específico en el caso de producirse una sobredosis de Ofev. Dos pacientes del programa de oncología presentaron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día durante un máximo de ocho días. Las reacciones adversas observadas coincidieron con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, aumento de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de estas reacciones adversas. En los ensayos INPULSIS, un paciente se expuso de forma accidental a una dosis de 600 mg al día durante un total de 21 días. Durante el período de dosificación incorrecta, se produjo y se resolvió un efecto adverso no grave (rinofaringitis), pero no se informó de la aparición de otros episodios. En el caso de producirse una sobredosis, es preciso interrumpir el tratamiento e iniciar las medidas de apoyo generales que resulten adecuadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa, código ATC: L01XE31.

Mecanismo de acción

Nintedanib es un inhibidor de molécula pequeña de la tirosina cinasa, incluidos los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR) α y β , los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1-3 y los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR) 1-3. Nintedanib se une de forma competitiva al sitio de unión de adenosina trifosfato (ATP) de estos receptores y bloquea la señalización intracelular. Además, nintedanib inhibe las cinasas Flt-3 (proteína tirosina cinasa similar a Fms), Lck (proteína tirosina cinasa específica de linfocitos), Lyn (proteína tirosina cinasa Lyn) y Src (proteína tirosina cinasa proto-oncogénica Src).

Efectos farmacodinámicos

Nintedanib inhibe la activación de las cascadas de señalización FGFR y PDGFR, que están estrechamente implicadas en la proliferación, la migración y la diferenciación de los fibroblastos/miofibroblastos pulmonares, las células características en la patología de la fibrosis pulmonar idiopática. En la actualidad, no se ha logrado aclarar por completo el impacto potencial de la inhibición del VEGFR provocada por nintedanib ni la actividad anti-angiogénica de nintedanib en la patología de la FPI. En modelos preclínicos de fibrosis pulmonar, nintedanib ejerce una potente acción antifibrótica y antiinflamatoria. Nintedanib inhibe la proliferación, la migración y la transformación de fibroblastos en miofibroblastos de los fibroblastos pulmonares humanos de pacientes con FPI.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia clínica de nintedanib se ha estudiado en pacientes con FPI en dos ensayos con diseño idéntico fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (INPULSIS-1 (1199.32) e INPULSIS-2 (1199.34)). Los pacientes con una CVF basal prevista inferior al 50 % o un factor de transferencia de monóxido de carbono (DLCO, corregido para la hemoglobina) prevista inferior al 30 % en el nivel basal se excluyeron de los ensayos. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 3:2 entre el tratamiento con Ofev 150 mg y el tratamiento con placebo dos veces al día durante 52 semanas.

La variable principal fue la pérdida anual de la capacidad vital forzada (CVF). Los criterios de valoración secundarios principales fueron el cambio respecto al valor basal en la puntuación obtenida a las 52 semanas en el Saint George's Respiratory Questionnaire (CRSG) y el tiempo hasta que se produjo la primera exacerbación aguda de la FPI.

Pérdida anual de la CVF

La pérdida anual 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 coincidente en ambos ensayos. Ver los resultados del estudio individual y conjunto en la Tabla 2.

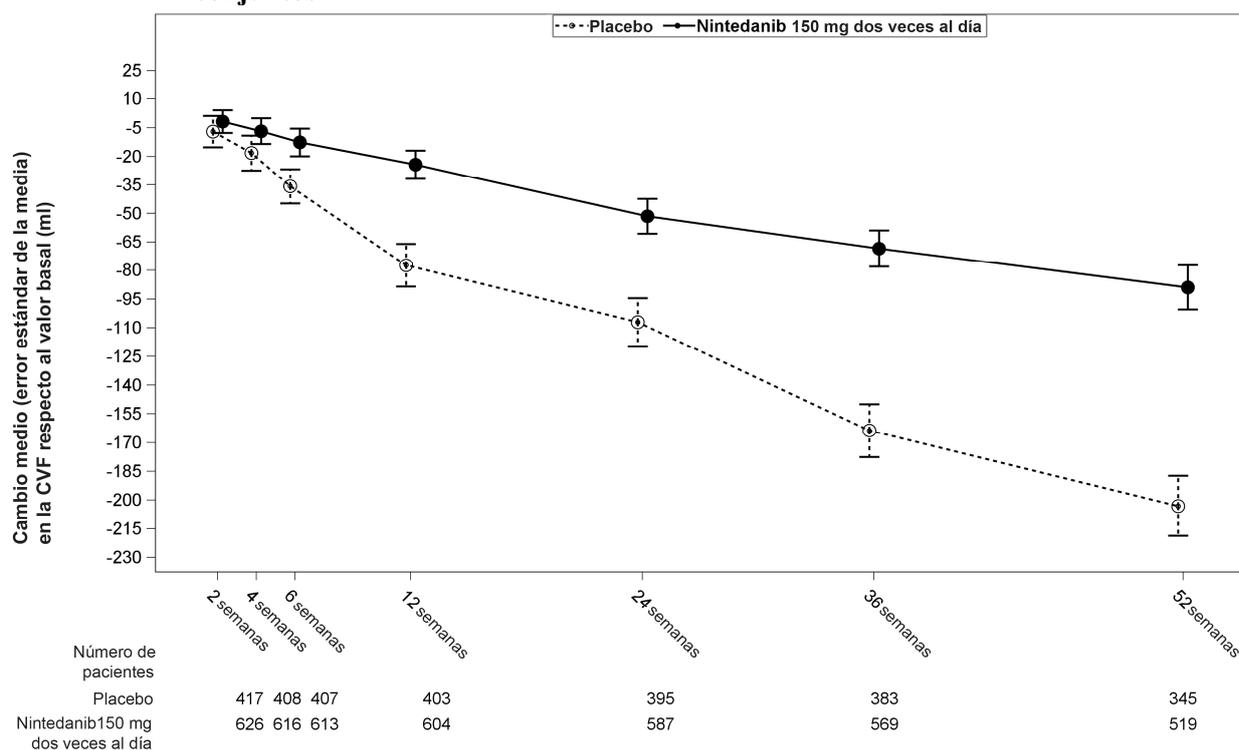
Tabla 2: Pérdida anual de la CVF (ml) en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Conjunto	
	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
Pérdida ¹ (error estándar) en el transcurso de 52 semanas	-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 con el placebo						
Diferencia ¹		125,3		93,7		109,9
95 % de IC		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
valor p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Calculado basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios. IC: intervalo de confianza						

La robustez del efecto de nintedanib a la hora de reducir la pérdida anual de la CVF se confirmó en todos los análisis de sensibilidad preespecificados. En pacientes en los que faltan datos, el análisis principal supone que la pérdida de la CVF después del último valor observado sería similar a la pérdida en otros pacientes del mismo grupo de tratamiento. En un análisis de sensibilidad que supuso que, en el caso de los pacientes en los que faltan datos en la semana 52, la pérdida de la CVF después del último valor observado sería la misma que en todos los pacientes tratados con placebo, la diferencia ajustada en la pérdida anual entre nintedanib y placebo fue de 113,9 ml/año (95 % de IC: 69,2, 158,5) en el ensayo INPULSIS-1 y de 83,3 ml/año (95 % de IC: 37,6, 129,0) en el ensayo INPULSIS-2.

Además, se observaron efectos similares en otros criterios de valoración relativos a la función pulmonar, como son el cambio respecto al valor basal en la CVF en la semana 52 y los análisis de los pacientes que respondieron en términos de CVF, lo que corrobora aún más los efectos de nintedanib a la hora de enlentecer la progresión de la enfermedad. Ver en la figura 1 la evolución del cambio respecto al valor basal a lo largo del tiempo en los dos grupos de tratamiento basándose en el análisis conjunto de los estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2.

Figura 1: Cambio medio (error estándar de la media (SEM)) respecto al valor basal (ml) observado en la CVF a lo largo del tiempo; estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos



bid = dos veces al día

Análisis de los pacientes que responden en términos de CVF

En ambos ensayos INPULSIS, la proporción de pacientes que respondieron en términos de CVF, definidos como los pacientes con una pérdida absoluta en la CVF prevista inferior al 5 % (un umbral indicador del aumento del riesgo de mortalidad en la FPI), fue significativamente más alta en el grupo tratado con nintedanib que en el grupo tratado con placebo. En los análisis que utilizaron un umbral conservador del 10 % se observaron resultados similares. Ver los resultados del estudio individual y conjunto en la Tabla 3.

Tabla 3: Proporción de pacientes que respondieron en términos de CVF a las 52 semanas en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

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

¹ Los pacientes que responden son aquellos que no presentan una pérdida absoluta superior al 5 % o superior al 10 % en el % de CVF previsto, dependiendo del umbral y con una evaluación de la CVF a las 52 semanas.

² Basándose en una regresión logística.

Tiempo hasta la progresión (≥ 10 % de pérdida absoluta de la CVF prevista o muerte)

Desde el punto de vista estadístico, en ambos ensayos INPULSIS, el riesgo de progresión fue significativamente menor en los pacientes tratados con nintedanib que en los tratados con placebo. En el análisis conjunto, el cociente de riesgos (hazard ratio) fue de 0,60, lo que indica una reducción de un 40 % del riesgo de progresión en los pacientes tratados con nintedanib en comparación con los tratados con placebo.

Tabla 4: Frecuencia de pacientes con ≥ 10 % de pérdida absoluta de la CVF prevista o muerte en el transcurso de 52 semanas y tiempo hasta la progresión en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjunto	
	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 en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparación con el placebo ¹						
valor p ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Cociente de riesgos (hazard ratio) ³		0,53		0,67		0,60
95 % de IC		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)
¹ Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen). ² Basándose en una prueba de orden logarítmico. ³ Basándose en un modelo de regresión de Cox.						

Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del CRSG en la semana 52

La puntuación total del CRSG para medir la calidad de vida relacionada con la salud se analizó a las 52 semanas. En el ensayo INPULSIS-2, los pacientes que recibieron placebo presentaron un mayor aumento respecto al valor basal en la puntuación total del CRSG que los pacientes que recibieron nintedanib 150 mg dos veces al día. El deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud fue menor en el grupo tratado con nintedanib; la diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa (-2,69; 95 % de IC: -4,95, -0,43; p=0,0197).

En el ensayo INPULSIS-1, el aumento respecto al valor basal en la puntuación total del CRSG en la semana 52 fue similar entre los grupos de nintedanib y placebo (diferencia entre los grupos de tratamiento: -0,05; 95 % de IC: -2,50, 2,40; p=0,9657). En el análisis conjunto de los ensayos INPULSIS, el cambio medio calculado desde el valor basal hasta la semana 52 en la puntuación total del CRSG fue menor en el grupo tratado con nintedanib (3,53) que en el grupo tratado con placebo (4,96), con una diferencia entre los grupos de tratamiento de -1,43 (95 % de IC: -3,09, 0,23; p=0,0923). En conjunto, el efecto de nintedanib sobre la calidad de vida relacionada con la salud medida por la puntuación total del CRSG es moderado, lo que indica que empeora menos la situación que el placebo.

Tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la FPI

En el ensayo INPULSIS-2, el riesgo de presentar una primera exacerbación aguda de la FPI en el transcurso de 52 semanas fue significativamente menor en los pacientes que recibieron nintedanib que en aquellos que recibieron placebo; en el ensayo INPULSIS-1, no se observó ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento. En el análisis conjunto de los ensayos INPULSIS, los pacientes que recibieron nintedanib presentaron un riesgo de una primera exacerbación aguda numéricamente menor que los que fueron tratados con placebo. Ver los resultados del estudio individual y conjunto en la Tabla 5.

Tabla 5: Frecuencia de pacientes con exacerbaciones agudas de la FPI en el transcurso de 52 semanas y análisis del tiempo hasta la primera exacerbación basándose en los episodios descritos por el investigador en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjunto	
	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 en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparación con el placebo ¹						
valor p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Cociente de riesgos (hazard ratio) ³		1,15		0,38		0,64
95 % de IC		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)
¹ Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen). ² Basándose en una prueba de orden logarítmico. ³ Basándose en un modelo de regresión de Cox.						

Todos los efectos adversos de exacerbación aguda de la FPI descritos por el investigador fueron adjudicados por un comité de adjudicación de evaluación ciega. Con los datos conjuntos se realizó un análisis preespecificado de sensibilidad del tiempo hasta la primera adjudicación de "confirmación" o "sospecha" de exacerbación aguda de la FPI. La frecuencia de pacientes con al menos una exacerbación adjudicada en el transcurso de 52 semanas fue inferior en el grupo tratado con nintedanib (1,9 % de los pacientes) que en el grupo tratado con placebo (5,7 % de los pacientes). El análisis del tiempo transcurrido hasta los episodios de exacerbación adjudicados que utilizó los datos conjuntos obtuvo un cociente de riesgos (hazard ratio) de 0,32 (95 % de IC: 0,16, 0,65; p=0,0010). Esto indica que el riesgo de tener una primera exacerbación aguda adjudicada a la FPI fue estadística y significativamente menor en el grupo tratado con nintedanib que en el grupo tratado con placebo en cualquier momento.

Análisis de supervivencia

En el análisis conjunto preespecificado de los datos de supervivencia de los ensayos INPULSIS, la mortalidad global en el transcurso de 52 semanas fue inferior en el grupo tratado con nintedanib (5,5 %) que en el grupo tratado con placebo (7,8 %). El análisis del tiempo transcurrido hasta la muerte dio lugar a un cociente de riesgos (hazard ratio) de 0,70 (95 % de IC: 0,43, 1,12; p=0,1399). Los resultados de todos los criterios de valoración de supervivencia (tales como la mortalidad durante el tratamiento o la mortalidad respiratoria) mostraron una diferencia numérica homogénea en favor de nintedanib.

Tabla 6: Mortalidad por todas las causas en el transcurso de 52 semanas en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjunto	
	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 en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con episodios, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparación con el placebo ¹						
valor p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Cociente de riesgos (hazard ratio) ³		0,63		0,74		0,70
95 % de IC		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)
¹ Basándose en los datos recopilados durante un máximo de 372 días (52 semanas + 7 días de margen). ² Basándose en una prueba de orden logarítmico. ³ Basándose en un modelo de regresión de Cox.						

Evidencia de soporte de los resultados del ensayo fase II (1199.30) con Ofev 150 mg dos veces al día
 El ensayo en fase II de búsqueda de dosis, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó a un grupo tratado con una dosis de nintedanib 150 mg dos veces al día, ofrece pruebas adicionales sobre la eficacia del medicamento.

La variable principal, la pérdida anual de la CVF en el transcurso de 52 semanas, fue inferior en el grupo tratado con nintedanib (-0,060 l/año, N=84) que en el grupo tratado con placebo (-0,190 l/año, N=83). La diferencia calculada entre los grupos de tratamiento fue de 0,131 l/año (95 % de IC: 0,027, 0,235). La diferencia entre los grupos de tratamiento alcanzó la significación estadística nominal (p=0,0136).

El cambio medio calculado respecto al valor basal en la puntuación total del CRSG a las 52 semanas fue de 5,46 en el caso del grupo tratado con placebo, lo que indica un empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud, y de -0,66 en el caso del grupo tratado con nintedanib, lo que indica una calidad de vida relacionada con la salud estable. La diferencia media calculada para nintedanib comparada con el placebo fue de -6,12 (95 % de IC: -10,57, -1,67; p=0,0071).

El número de pacientes con exacerbaciones agudas de la FPI en el transcurso de 52 semanas fue inferior en el grupo tratado con nintedanib (2,3 %, N=86) que en el grupo tratado con placebo (13,8 %, N=87). El cociente de riesgos (hazard ratio) calculado de nintedanib frente al placebo fue de 0,16 (95 % de IC: 0,04, 0,71; p=0,0054).

Intervalo QT

En un estudio específico realizado en pacientes con cáncer de las células renales, se registraron las mediciones de los intervalos QT/QTc y se demostró que una dosis oral única de 200 mg de nintedanib, así como dosis orales múltiples de 200 mg de nintedanib administradas dos veces al día durante 15 días no prolongaron el intervalo QTcF.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ofev en los diferentes grupos de la población pediátrica con FPI (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Nintedanib alcanzó la concentración plasmática máxima aproximadamente de 2 a 4 horas después de la administración oral como cápsula de gelatina blanda junto con alimentos (rango de 0,5 a 8 horas). La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg fue del 4,69 % (90 % de IC: 3,615 a 6,078) en voluntarios sanos. La absorción y la biodisponibilidad disminuyen por los efectos de los transportadores y por el metabolismo sustancial de primer paso. La proporcionalidad de la dosis se demostró mediante un aumento de la exposición a nintedanib (rango de dosis de 50 a 450 mg una vez al día y de 150 a 300 mg dos veces al día). Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se lograron como muy tarde en el plazo de una semana de dosificación.

Después de la ingesta de alimentos, la exposición a nintedanib aumentó en aproximadamente el 20 % en comparación con la administración en ayunas (IC: 95,3 a 152,5 %) y la absorción se retrasó (mediana de t_{max} en ayunas: 2,00 h; con alimentos: 3,98 h).

Distribución

Nintedanib sigue al menos una cinética de disposición bifásica. Después de una perfusión intravenosa, se observó un alto volumen de distribución durante la fase terminal (V_{ss} : 1.050 l, 45,0 % de gCV).

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

Biotransformación

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

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

Eliminación

El aclaramiento plasmático total después de la perfusión intravenosa fue alto (aclaramiento: 1.390 ml/min, 28,8 % de gCV). La eliminación por la orina del principio activo inalterado en el plazo de 48 horas fue de aproximadamente el 0,05 % de la dosis (31,5 % de gCV) después de la administración oral, y de aproximadamente 1,4 % de la dosis (24,2 % de gCV) después de la administración intravenosa; el aclaramiento renal fue de 20 ml/min (32,6 % de gCV). La principal vía de eliminación del fármaco marcado radioactivamente después de la administración oral de [^{14}C] nintedanib fue la excreción biliar/fecal (93,4 % de la dosis, 2,61 % de gCV). La contribución de la eliminación renal al aclaramiento total fue baja (0,649 % de la dosis, 26,3 % de gCV). La recuperación total se consideró completa (por encima del 90 %) en los cuatro días posteriores a la dosificación. La semivida terminal de nintedanib fue de entre 10 y 15 horas (gCV de aproximadamente el 50 %).

Linealidad / no linealidad

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

Transporte

Nintedanib es un sustrato de la gp-P. Para obtener más información sobre el potencial de interacción de nintedanib con este transportador, ver sección 4.5. Se demostró 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 resultó ser un sustrato de la BCRP. Solo se observó *in vitro* un leve potencial inhibidor en el OCT-1, la BCRP y la gp-P, pero se considera que esto tiene una baja relevancia clínica. Lo mismo se aplica a nintedanib como sustrato del OCT-1.

Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales

Las propiedades farmacocinéticas de nintedanib fueron similares en los voluntarios sanos, los pacientes con FPI y los pacientes con cáncer. Basándose en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con FPI y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (N=1.191) y en las investigaciones descriptivas, la exposición a nintedanib no se vio afectada por el sexo (corregido por el peso corporal), la insuficiencia renal leve y moderada (calculada según el aclaramiento de creatinina), el consumo de alcohol ni por el genotipo de la gp-P. Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron efectos moderados en la exposición a nintedanib por edad, peso corporal y raza, que se describen a continuación. Teniendo en cuenta la alta variabilidad de la exposición entre individuos, los efectos moderados observados no se consideran clínicamente relevantes (ver sección 4.4).

Edad

La exposición a nintedanib aumentó linealmente con la edad. El $AUC_{\tau,ss}$ disminuyó en un 16 % en el caso de un paciente de 45 años y aumentó en un 13 % en el caso de un paciente de 76 años en comparación con un paciente con la mediana de edad de 62 años. El rango de edad cubierto por el análisis fue de 29 a 85 años; aproximadamente el 5 % de la población era mayor de 75 años. Basándose en un modelo farmacocinético poblacional, se observó un aumento en la exposición a nintedanib de aproximadamente entre el 20 y el 25 % en pacientes de 75 años o más, en comparación con pacientes menores de 65 años.

No se han realizado estudios con poblaciones pediátricas.

Peso corporal

Se observó una correlación inversa entre el peso corporal y la exposición a nintedanib. El $AUC_{\tau,ss}$ aumentó en un 25 % en el caso de un paciente de 50 kg (percentil 5) y disminuyó en un 19 % en el caso de un paciente de 100 kg (percentil 95) en comparación con un paciente con la mediana de peso de 71,5 kg.

Raza

La exposición media geométrica a nintedanib fue un 33 % superior en pacientes chinos, taiwaneses e indios, mientras que fue un 22 % inferior en el caso de pacientes coreanos comparados con los caucásicos (corregido por peso corporal). Los datos procedentes de individuos de raza negra eran muy limitados, pero se encuentran en el mismo rango que en el caso de los caucásicos.

Insuficiencia hepática

Los datos farmacocinéticos sobre nintedanib se recopilaron en pacientes con anomalías en los parámetros hepáticos, definidas por aumentos en los niveles de AST, ALT y bilirrubina. Se observó una tendencia a una exposición elevada en pacientes con valores de AST y ALT (hasta 10 veces el LSN) y niveles de bilirrubina elevados (hasta 1,5 veces el LSN) en el nivel basal comparado con los pacientes con niveles normales de AST, ALT y bilirrubina. En los pacientes con niveles de ALT o AST > 10 veces el LSN y de bilirrubina > 1,5 veces el LSN, los datos eran demasiado limitados para extraer conclusiones.

Tratamiento conjunto con pirfenidona

En un pequeño estudio de diseño de grupos paralelos realizado con pacientes japoneses que padecían FPI (13 pacientes recibieron nintedanib junto con el tratamiento crónico con dosis estándar de pirfenidona; 11 pacientes recibieron nintedanib en monoterapia), la exposición a nintedanib disminuyó al 68,3 % basándose en el AUC y al 59,2 % basándose en la C_{max} cuando se administró junto con pirfenidona, en comparación con la administración de nintedanib en monoterapia. Nintedanib no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de la pirfenidona (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general

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

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

No se produjeron signos de aumentos en las enzimas hepáticas en ratas, perros y monos *Cynomolgus*. Los aumentos leves en las enzimas hepáticas que no se debían a efectos adversos graves, como la diarrea, se observaron únicamente en monos Rhesus.

Toxicidad para la reproducción

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

En el caso de los conejos, la mortalidad embrionofetal y los efectos teratogénicos se observaron a una exposición aproximadamente 3 veces superior a la dosis humana máxima recomendada, pero se observaron efectos equívocos en el desarrollo embrionofetal del esqueleto axial y del corazón a una exposición inferior a la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día.

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

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

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

triglicéridos de cadena media
grasa dura
lecitina (soja) (E322)

Cubierta exterior de la cápsula

gelatina
glicerol (85 %)
dióxido de titanio (E171)
óxido de hierro rojo (E172)
óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión

barniz de goma laca
óxido de hierro negro (E172)
propilenglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ofev 150 mg cápsulas blandas se encuentra disponible en los siguientes tamaños de envase:

- 30 x 1 cápsulas blandas en blísters unidos perforados de aluminio/aluminio
- 60 x 1 cápsulas blandas en blísters unidos perforados de aluminio/aluminio

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica (ver Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto, sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 100 mg cápsulas blandas
nintedanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (como esilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

- 30 x 1 cápsulas blandas
- 60 x 1 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/979/001
EU/1/14/979/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ofev 100 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Caja exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 150 mg cápsulas blandas
nintedanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 150 mg de nintedanib (como esilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lecitina de soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

- 30 x 1 cápsulas blandas
- 60 x 1 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No conservar a temperatura superior a 25 °C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/979/003
EU/1/14/979/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ofev 150 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 100 mg cápsulas
nintedanib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

No abrir antes de su uso.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blíster

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 150 mg cápsulas
nintedanib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

No abrir antes de su uso.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ofev 100 mg cápsulas blandas Nintedanib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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 o farmacéutico.
- 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 perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ofev y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ofev
3. Cómo tomar Ofev
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ofev
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ofev y para qué se utiliza

Ofev contiene el principio activo nintedanib y se usa para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

La FPI es una enfermedad que provoca engrosamiento, rigidez y cicatrización del tejido de sus pulmones a lo largo del tiempo. En consecuencia, la cicatrización reduce la capacidad para transferir oxígeno desde los pulmones al torrente sanguíneo, por lo que resulta difícil respirar profundamente. Ofev ayuda a reducir la cicatrización y la rigidez de los pulmones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ofev

No tome Ofev:

- si es alérgico a nintedanib, a los cacahuetes, a la soja o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ofev

- si tiene o ha tenido problemas de hígado,
- si tiene o ha tenido problemas de hemorragias,
- si toma medicamentos para diluir la sangre (como warfarina, fenprocumon o heparina) para prevenir los coágulos de sangre,
- si tiene o ha tenido problemas de corazón (como es un ataque al corazón),
- si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica. Nintedanib puede afectar a la forma en la que se curan las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev se suspenderá por lo

general durante un tiempo si se somete a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuándo reanudar el tratamiento con este medicamento.

Basándose en esta información, su médico puede realizar algunos análisis de sangre, por ejemplo, para comprobar su función hepática. Su médico comentará los resultados de estas pruebas con usted para decidir si puede tomar Ofev.

Informe a su médico inmediatamente mientras esté tomando este medicamento

- si tiene diarrea. Es importante tratar la diarrea de forma temprana (ver sección 4);
- si tiene vómitos o ganas de vomitar (náuseas);
- si tiene dolor agudo en el estómago, fiebre, escalofríos, mareos, vómitos o rigidez o hinchazón abdominal, pues éstos podrían ser síntomas de tener un agujero en la pared de los intestinos ("perforación gastrointestinal");
- si tiene dolor, hinchazón, enrojecimiento o calor en una extremidad, pues estos podrían ser síntomas de tener un coágulo de sangre en una de sus venas (un tipo de vaso sanguíneo);
- si tiene presión o dolor en el pecho, normalmente en el lado izquierdo del cuerpo, dolor en el cuello, la mandíbula, el hombro o el brazo, aceleración en los latidos del corazón, dificultad para respirar, náuseas o vómitos, pues estos podrían ser síntomas de un ataque al corazón;
- si tiene una hemorragia importante.

Niños y adolescentes

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

Toma de Ofev con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidas las plantas medicinales y los medicamentos obtenidos sin receta.

Ofev puede interactuar con otros medicamentos. Los siguientes medicamentos pueden aumentar los niveles en sangre de nintedanib y, por lo tanto, aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos (ver sección 4):

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

Los siguientes medicamentos son ejemplos que pueden disminuir los niveles en sangre de nintedanib y, de este modo, reducir la eficacia de Ofev:

- un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis (rifampicina)
- medicamentos utilizados para tratar las convulsiones (carbamazepina, fenitoína)
- una planta medicinal utilizada para tratar la depresión (hierba de San Juan)

Embarazo y lactancia

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

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

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

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

No dé el pecho a su bebé durante el tratamiento con Ofev, ya que puede provocar daños al lactante.

Conducción y uso de máquinas

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

Ofev contiene lecitina de soja

Si es alérgico a la soja o a los cacahuetes, no tome este medicamento (ver sección 2).

3. Cómo tomar Ofev

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

La dosis recomendada es una cápsula de 100 mg dos veces al día (un total de 200 mg al día). Tome las cápsulas con 12 horas de diferencia y aproximadamente a la misma hora del día; por ejemplo, una cápsula por la mañana y una cápsula por la noche. De este modo, garantizará que se mantiene un nivel constante de nintedanib en su sangre. Trague las cápsulas enteras con agua, sin masticarlas ni partirlas. Se recomienda que usted tome las cápsulas con alimentos, es decir, durante las comidas o inmediatamente antes o después de las mismas.

No tome más de la dosis recomendada de dos cápsulas de Ofev 100 mg al día.

Si no tolera la dosis recomendada de dos cápsulas de Ofev 100 mg al día (ver posibles efectos adversos en la sección 4), su médico puede recomendarle que deje de tomar este medicamento. No reduzca la dosis ni suspenda el tratamiento por sí mismo sin consultar primero a su médico.

Si toma más Ofev del que debe

Póngase en contacto inmediatamente con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Ofev

No tome dos cápsulas juntas si ha olvidado tomar su dosis anterior. Debe tomar su dosis siguiente de 100 mg de Ofev según la pauta establecida a la siguiente hora programada y recomendada por su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Ofev

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Debe prestar especial atención si experimenta los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con Ofev:

Diarrea (*muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes*):

La diarrea puede producir deshidratación: una pérdida de líquidos y sales importantes del cuerpo (electrolitos, tales como el sodio o el potasio). Ante los primeros síntomas de diarrea, beba abundante líquido y consulte con su médico de inmediato. Inicie lo antes posible un tratamiento antidiarreico apropiado, por ejemplo, tomando loperamida.

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

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

- Ganas de vomitar (náuseas)
- Dolor en la mitad inferior del cuerpo (abdomen)
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas.

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

- Vómitos
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso

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

- Presión arterial alta (hipertensión)
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ofev

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a una temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que el blíster que contiene las cápsulas está abierto o que una cápsula está rota.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ofev

- El principio activo es nintedanib. Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (como esilato).
- Los demás componentes son:
Contenido de la cápsula: triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja (E322)
Cubierta exterior de la cápsula: gelatina, glicerol (85 %), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172)
Tinta de impresión: barniz de goma laca, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520)

Aspecto del producto y contenido del envase

Ofev 100 mg cápsulas son cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color melocotón, grabadas en un lado en color negro con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y la cifra "100".

Existen dos tamaños de envase de Ofev 100 mg cápsulas:

- 30 x 1 cápsulas blandas en blísters unidosis perforados de aluminio/aluminio
- 60 x 1 cápsulas blandas en blísters unidosis perforados de aluminio/aluminio

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Fabricante

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Prospecto: información para el paciente

Ofev 150 mg cápsulas blandas Nintedanib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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 o farmacéutico.
- 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 perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Ofev y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ofev
3. Cómo tomar Ofev
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ofev
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ofev y para qué se utiliza

Ofev contiene el principio activo nintedanib y se usa para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

La FPI es una enfermedad que provoca engrosamiento, rigidez y cicatrización del tejido de sus pulmones a lo largo del tiempo. En consecuencia, la cicatrización reduce la capacidad para transferir oxígeno desde los pulmones al torrente sanguíneo, por lo que resulta difícil respirar profundamente. Ofev ayuda a reducir la cicatrización y la rigidez de los pulmones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ofev

No tome Ofev:

- si es alérgico a nintedanib, a los cacahuets, a la soja o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Ofev

- si tiene o ha tenido problemas de hígado,
- si tiene o ha tenido problemas de hemorragias,
- si toma medicamentos para diluir la sangre (como warfarina, fenprocumon o heparina) para prevenir los coágulos de sangre,
- si tiene o ha tenido problemas de corazón (como es un ataque al corazón),
- si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica. Nintedanib puede afectar a la forma en la que se curan las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con Ofev se suspenderá por lo

general durante un tiempo si se somete a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuándo reanudar el tratamiento con este medicamento.

Basándose en esta información, su médico puede realizar algunos análisis de sangre, por ejemplo, para comprobar su función hepática. Su médico comentará los resultados de estas pruebas con usted para decidir si puede tomar Ofev.

Informe a su médico inmediatamente mientras esté tomando este medicamento

- si tiene diarrea. Es importante tratar la diarrea de forma temprana (ver sección 4);
- si tiene vómitos o ganas de vomitar (náuseas);
- si tiene dolor agudo en el estómago, fiebre, escalofríos, mareos, vómitos o rigidez o hinchazón abdominal, pues éstos podrían ser síntomas de tener un agujero en la pared de los intestinos ("perforación gastrointestinal");
- si tiene dolor, hinchazón, enrojecimiento o calor en una extremidad, pues estos podrían ser síntomas de tener un coágulo de sangre en una de sus venas (un tipo de vaso sanguíneo);
- si tiene presión o dolor en el pecho, normalmente en el lado izquierdo del cuerpo, dolor en el cuello, la mandíbula, el hombro o el brazo, aceleración en los latidos del corazón, dificultad para respirar, náuseas o vómitos, pues estos podrían ser síntomas de un ataque al corazón;
- si tiene una hemorragia importante.

Niños y adolescentes

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

Toma de Ofev con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidas las plantas medicinales y los medicamentos obtenidos sin receta.

Ofev puede interactuar con otros medicamentos. Los siguientes medicamentos pueden aumentar los niveles en sangre de nintedanib y, por lo tanto, aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos (ver sección 4):

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

Los siguientes medicamentos son ejemplos que pueden disminuir los niveles en sangre de nintedanib y, de este modo, reducir la eficacia de Ofev:

- un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis (rifampicina)
- medicamentos utilizados para tratar las convulsiones (carbamazepina, fenitoína)
- una planta medicinal utilizada para tratar la depresión (hierba de San Juan)

Embarazo y lactancia

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

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

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

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

No dé el pecho a su bebé durante el tratamiento con Ofev, ya que puede provocar daños al lactante.

Conducción y uso de máquinas

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

Ofev contiene lecitina de soja

Si es alérgico a la soja o a los cacahuetes, no tome este medicamento (ver sección 2).

3. Cómo tomar Ofev

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

La dosis recomendada es una cápsula de 150 mg dos veces al día (un total de 300 mg al día). Tome las cápsulas dos veces al día con unas 12 horas de diferencia y aproximadamente a la misma hora del día; por ejemplo, una cápsula por la mañana y una cápsula por la noche. De este modo, garantizará que se mantiene un nivel constante de nintedanib en su sangre. Trague las cápsulas enteras con agua, sin masticarlas ni partirlas. Se recomienda que usted tome las cápsulas con alimentos, es decir, durante las comidas o inmediatamente antes o después de las mismas.

No tome más de la dosis recomendada de dos cápsulas de Ofev 150 mg al día.

Si no tolera la dosis recomendada de dos cápsulas de Ofev 150 mg al día (ver posibles efectos adversos en la sección 4), su médico puede reducirle la dosis diaria de Ofev. No reduzca la dosis ni suspenda el tratamiento por sí mismo sin consultar primero a su médico.

Su médico puede reducirle la dosis recomendada a 100 mg dos veces al día (un total de 200 mg al día). En este caso, su médico le recetará Ofev 100 mg cápsulas para su tratamiento. No tome más de la dosis recomendada de dos cápsulas de Ofev 100 mg al día si su dosis diaria se ha reducido a 200 mg al día.

Si toma más Ofev del que debe

Póngase en contacto inmediatamente con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Ofev

No tome dos cápsulas juntas si ha olvidado tomar su dosis anterior. Debe tomar su dosis siguiente de 150 mg de Ofev según la pauta establecida a la siguiente hora programada y recomendada por su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Ofev

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

Debe prestar especial atención si experimenta los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con Ofev:

Diarrea (*muy frecuente, puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes*):

La diarrea puede producir deshidratación: una pérdida de líquidos y sales importantes del cuerpo (electrolitos, tales como el sodio o el potasio). Ante los primeros síntomas de diarrea, beba abundante líquido y consulte con su médico de inmediato. Inicie lo antes posible un tratamiento antidiarreico apropiado, por ejemplo, tomando loperamida.

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

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

- Ganas de vomitar (náuseas)
- Dolor en la mitad inferior del cuerpo (abdomen)
- Resultados anómalos en las pruebas hepáticas.

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

- Vómitos
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso

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

- Presión arterial alta (hipertensión)
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ofev

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a una temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que el blíster que contiene las cápsulas está abierto o que una cápsula está rota.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ofev

- El principio activo es nintedanib. Una cápsula contiene 150 mg de nintedanib (como esilato).
- Los demás componentes son:
Contenido de la cápsula: triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina de soja (E322)
Cubierta exterior de la cápsula: gelatina, glicerol (85 %), dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172)
Tinta de impresión: barniz de goma laca, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520)

Aspecto del producto y contenido del envase

Ofev 150 mg cápsulas son cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color marrón, grabadas en un lado en color negro con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y la cifra "150".

Existen dos tamaños de envase de Ofev 150 mg cápsulas:

- 30 x 1 cápsulas blandas en blísters unidosis perforados de aluminio/aluminio
- 60 x 1 cápsulas blandas en blísters unidosis perforados de aluminio/aluminio

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Fabricante

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко. КГ -
клон България
Тел: +359 2 958 79 98

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.
Tel: +420 234 655 111

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 88

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 612 8000

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

España

Boehringer Ingelheim España S.A.
Tel: +34 93 404 51 00

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.
Tél: +33 3 26 50 45 33

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.
Tel: +385 1 2444 600

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.
Tel: +48 22 699 0 699

Portugal

Boehringer Ingelheim, Lda.
Tel: +351 21 313 53 00

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 2800

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Podružnica Ljubljana
Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.
Tel: +39 02 5355 1

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Latvija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Latvijas filiāle
Tel: +371 67 240 011

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
organizačná zložka
Tel: +421 2 5810 1211

Suomi/Finland

Boehringer Ingelheim Finland Ky
Puh/Tel: +358 10 3102 800

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.