

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ofev 100 mg cápsulas blandas
Ofev 150 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ofev 100 mg cápsulas blandas

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

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula blanda de 100 mg contiene 1,2 mg de lecitina de soja.

Ofev 150 mg cápsulas blandas

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

Excipiente con efecto conocido

Cada cápsula blanda de 150 mg contiene 1,8 mg de lecitina de soja.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda (cápsula).

Ofev 100 mg cápsulas blandas

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”.

Ofev 150 mg cápsulas blandas

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).

Ofev también está indicado en adultos para el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo (ver sección 5.1).

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

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento debe ser iniciado por médicos con experiencia en el manejo de enfermedades para las que está aprobado Ofev.

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 las 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.

Si la diarrea, las náuseas y/o los vómitos persisten a pesar de un tratamiento de apoyo adecuado (que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. El tratamiento se puede reanudar a una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o a la dosis completa (150 mg dos veces al día). En caso de diarrea, náuseas y/o vómitos intensos persistentes a pesar del tratamiento sintomático, se debe suspender el tratamiento con Ofev (ver sección 4.4).

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 las 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

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

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de Ofev es de 100 mg dos veces al día con aproximadamente 12 horas de intervalo entre la administración de las dos dosis. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas. La seguridad y la eficacia de nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B y C. No se recomienda tratar con Ofev a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C) (ver sección 5.2).

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. La cápsula no se debe abrir ni partir (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

- Embarazo (ver sección 4.6).
- 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 clínicos (ver sección 5.1), la diarrea fue la reacción adversa gastrointestinal más frecuente descrita (ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes, la reacción adversa fue de intensidad leve a moderada y se produjo en los primeros 3 meses de tratamiento.

En el periodo de poscomercialización, se han notificado casos graves de diarrea causantes de deshidratación y trastornos electrolíticos. Se debe tratar a los pacientes en cuanto aparezcan los primeros síntomas con una adecuada hidratación y la administración de medicamentos antidiarreicos, como la loperamida y puede requerir la reducción de la dosis o 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. En ensayos clínicos, las náuseas dieron lugar a la suspensión del tratamiento con Ofev en hasta el 2,1 % de los pacientes y los vómitos dieron lugar a la suspensión del tratamiento con Ofev en hasta el 1,4 % 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). Teniendo en cuenta el aumento de la exposición, el riesgo de reacciones adversas puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben recibir tratamiento con una dosis reducida de Ofev (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Se han observado casos de daño hepático inducido por el fármaco con el tratamiento con nintedanib, incluido daño hepático grave con desenlace mortal. La mayoría de los episodios hepáticos ocurren en los tres primeros meses de tratamiento. Por lo tanto, los niveles de transaminasas hepáticas y bilirrubina se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Ofev y durante el primer mes de tratamiento con Ofev. Después, se debe controlar a los pacientes a intervalos regulares durante los siguientes dos meses de tratamiento y de ahí en adelante de forma periódica, por ejemplo, en cada visita del paciente o siempre que esté clínicamente indicado.

Los aumentos de las enzimas hepáticas (ALT, AST, fosfatasa alcalina (FA) en sangre, gamma-glutamyltransferasa (GGT), ver sección 4.8) y de la bilirrubina fueron reversibles en la mayoría de los casos al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento. 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.

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de aumento de las enzimas hepáticas. La exposición a nintedanib aumentó de manera lineal con la edad del paciente, lo cual puede también aumentar el riesgo de presentar un aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 5.2). Se recomienda realizar un control estrecho en pacientes con estos factores de riesgo.

Función renal

Se han notificado casos de insuficiencia/fallo renal, algunos de ellos con un desenlace mortal, con el uso de nintedanib (ver sección 4.8).

Los pacientes deben ser controlados durante el tratamiento con nintedanib, con especial atención aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para insuficiencia/fallo renal. En caso de insuficiencia/fallo renal, se debe considerar el ajuste del tratamiento (ver sección 4.2, Ajustes de la dosis).

Hemorragia

La inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) puede estar asociada a un aumento del riesgo de hemorragia.

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 ensayos clínicos. Se han notificado episodios de sangrado no graves y graves, algunos de ellos mortales, en el periodo de poscomercialización (incluidos pacientes con o sin tratamiento anticoagulante u otros medicamentos que podrían causar sangrado). 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 clínicos.

En los ensayos clínicos, los episodios tromboembólicos arteriales se describieron con poca frecuencia (2,5 % con Ofev frente al 0,7 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 0,9 % con Ofev frente al 0,9 % con placebo en el ensayo INBUILD; 0,7 % con Ofev frente al 0,7 % con placebo en el ensayo SENSCIS). En los ensayos INPULSIS, el porcentaje de pacientes que sufrió un infarto de miocardio fue mayor en el grupo tratado con Ofev (1,6 %) que en el grupo tratado con placebo (0,5 %), mientras que los efectos adversos que reflejaban una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre los grupos de Ofev y de placebo. En el ensayo INBUILD, se observó infarto de miocardio con una frecuencia baja: 0,9 % con Ofev y 0,9 % con placebo. En el ensayo SENSCIS, se observó infarto de miocardio con una baja frecuencia en el grupo de placebo (0,7 %) y no se observó en el grupo de Ofev. 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.

Aneurismas y disecciones arteriales

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

Tromboembolismo venoso

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

Perforaciones gastrointestinales y colitis isquémica

En los ensayos clínicos, la frecuencia de los casos de perforación fue de hasta el 0,3 % en ambos grupos de tratamiento. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes pueden presentar un riesgo más alto de sufrir perforaciones gastrointestinales. Se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales y casos de colitis isquémica, algunos de ellos mortales, durante el periodo de poscomercialización. Se deben tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes que se hayan sometido anteriormente a una cirugía abdominal, tengan antecedentes de úlceras pépticas o enfermedad diverticular o reciban tratamiento concomitante con corticosteroides o AINEs. 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 o una colitis isquémica. De forma excepcional, se puede reanudar el tratamiento con Ofev tras la resolución completa de la colitis isquémica y tras una evaluación meticulosa del estado del paciente y de otros factores de riesgo.

Proteinuria en rango nefrótico y microangiopatía trombótica

En el periodo de poscomercialización, se han notificado muy pocos casos de proteinuria en rango nefrótico con o sin disfunción renal. Los hallazgos histológicos en casos individuales eran compatibles con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se ha observado la desaparición de los síntomas tras suspender el tratamiento con Ofev, con proteinuria residual en algunos casos. En pacientes que desarrollan signos o síntomas de síndrome nefrótico se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento. Los inhibidores de la vía del VEGF se han asociado a microangiopatía trombótica (MAT), incluido un número muy bajo de informes de casos relacionados con nintedanib. Si se observan hallazgos analíticos o clínicos asociados a MAT en un paciente tratado con nintedanib, se debe interrumpir el tratamiento con nintedanib y se debe llevar a cabo una evaluación meticulosa relacionada con la MAT.

Hipertensión

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

Hipertensión pulmonar

Los datos sobre el uso de Ofev en pacientes con hipertensión pulmonar son limitados. Los pacientes con hipertensión pulmonar significativa (índice cardiaco ≤ 2 l/min/m² o epoprostenol/treprostinilo parenteral o insuficiencia cardiaca derecha significativa) fueron excluidos de los ensayos INBUILD y SENCIS. Ofev no debe usarse en pacientes con hipertensión pulmonar grave. Se recomienda una vigilancia estrecha en pacientes con hipertensión pulmonar leve y moderada.

Complicaciones en la cicatrización de las heridas

En los ensayos clínicos, 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

En un estudio farmacocinético específico, se investigó el tratamiento conjunto de nintedanib con pirfenidona en pacientes con FPI. De acuerdo con estos resultados, no existe evidencia de una interacción farmacocinética relevante entre nintedanib y pirfenidona cuando se administran en combinación (ver sección 5.2). Dada la similitud de los perfiles de seguridad de ambos medicamentos, cabe prever reacciones adversas aditivas, incluidas reacciones adversas gastrointestinales y hepáticas. No se ha establecido el balance beneficio-riesgo del tratamiento conjunto con pirfenidona.

Efecto en el intervalo QT

En 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 las reacciones adversas 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

La administración conjunta de nintedanib con anticonceptivos hormonales orales no alteró la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales orales de forma significativa (ver sección 5.2).

La administración conjunta de nintedanib y bosotán no alteró la farmacocinética de nintedanib (ver sección 5.2).

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 y que utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos al inicio del tratamiento, durante el mismo y al menos 3 meses después de la última dosis de Ofev. Nintedanib no afecta de manera relevante a la exposición plasmática de etinilestradiol y levonorgestrel (ver sección 5.2). La eficacia de los anticonceptivos hormonales orales puede verse reducida por los vómitos y/o la diarrea u otras situaciones en las que la absorción pueda verse afectada. Se debe advertir a las mujeres que tomen anticonceptivos hormonales orales y que experimenten estas situaciones que utilicen un método anticonceptivo alternativo altamente efectivo.

Embarazo

No existe información sobre el uso de 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 (ver sección 4.3) y se deben realizar pruebas de embarazo antes y durante el tratamiento con Ofev, según proceda.

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, se debe suspender el tratamiento y la paciente debe recibir la información correspondiente sobre el riesgo potencial que existe para el feto.

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 pequeña. 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

En los ensayos clínicos y durante la experiencia de poscomercialización, 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 1 incluye un resumen de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) según la clasificación de órganos del sistema MedDRA y la categoría de frecuencia usando 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 puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Resumen de las RAMs por categoría de frecuencia

Frecuencia			
Término preferido del sistema de clasificación de órganos	Fibrosis pulmonar idiopática	Otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo	Enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Pérdida de peso	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Apetito disminuido	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Deshidratación	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos			
Infarto de miocardio	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares			
Sangrado (ver sección 4.4)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hipertensión	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Aneurismas y disecciones arteriales	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales			
Diarrea	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Náuseas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Dolor abdominal	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Vómitos	Frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Pancreatitis	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Colitis	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Daño hepático inducido por el fármaco	Poco frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Aumento de las enzimas hepáticas	Muy frecuente	Muy frecuente	Muy frecuente
Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)	Frecuente	Muy frecuente	Frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Aumento de la gamma-glutamil-transferasa (GGT)	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Hiperbilirrubinemia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Aumento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre	Poco frecuente	Frecuente	Frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción	Frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Prurito	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Alopecia	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos renales y urinarios			
Insuficiencia renal (ver sección 4.4)	Frecuencia no conocida	Frecuencia no conocida	Poco frecuente
Proteinuria	Poco frecuente	Poco frecuente	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	Frecuente	Frecuente	Frecuente

Descripción de reacciones adversas específicas

Diarrea

En los ensayos clínicos (ver sección 5.1), la diarrea fue el acontecimiento gastrointestinal más frecuente notificado. En la mayoría de los pacientes, el episodio fue de intensidad leve a moderada. 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. En la mayoría de los pacientes, los episodios se trataron con un tratamiento antidiarreico, una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.4). En la Tabla 2 se muestra una descripción general de los episodios de diarrea notificados en los ensayos clínicos:

Tabla 2: Diarrea en los ensayos clínicos a lo largo de 52 semanas

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarrea	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Diarrea grave	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Diarrea que da lugar a la reducción de la dosis de Ofev	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Diarrea que da lugar a la suspensión de Ofev	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Aumento de las enzimas hepáticas

En los ensayos INPULSIS, el aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 4.4) se describió en el 13,6 % frente al 2,6 % de los pacientes tratados con Ofev y placebo, respectivamente. En el ensayo INBUILD, se notificó aumento de las enzimas hepáticas en el 22,6 % frente al 5,7 % de los pacientes tratados con Ofev y placebo, respectivamente. En el ensayo SENSCIS, se notificó aumento de las enzimas hepáticas en el 13,2 % frente al 3,1 % de los pacientes tratados con Ofev y placebo, respectivamente. 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.

Sangrado

En los ensayos clínicos, la frecuencia de pacientes que experimentaron sangrado fue ligeramente mayor en los pacientes tratados con Ofev o similar entre los grupos de tratamiento (10,3 % con Ofev frente al 7,8 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 11,1 % con Ofev frente al 12,7 % con placebo en el ensayo INBUILD; 11,1 % con Ofev frente al 8,3 % con placebo en el ensayo SENSCIS). El acontecimiento de sangrado notificado más frecuente fue epistaxis no grave. Se produjeron acontecimientos de sangrado graves con una frecuencia baja en los dos grupos de tratamiento (1,3 % con Ofev frente al 1,4 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 0,9 % con Ofev frente al 1,5 % con placebo en el ensayo INBUILD; 1,4 % con Ofev frente al 0,7 % con placebo en el ensayo SENSCIS). Los acontecimientos de sangrado del periodo de poscomercialización afectan, entre otros, al aparato gastrointestinal, al aparato respiratorio y al sistema nervioso central, siendo los más frecuentes los acontecimientos gastrointestinales (ver sección 4.4).

Proteinuria

En los ensayos clínicos, la frecuencia de pacientes que experimentaron proteinuria fue baja y similar entre los grupos de tratamiento (0,8 % con Ofev frente al 0,5 % con placebo en los ensayos INPULSIS; 1,5 % con Ofev frente al 1,8 % con placebo en el ensayo INBUILD; 1,0 % con Ofev

frente al 0,0 % con placebo en el ensayo SENSICIS). No se ha notificado síndrome nefrótico en los ensayos clínicos. En el periodo de poscomercialización, se han notificado muy pocos casos de proteinuria en rango nefrótico con o sin disfunción renal. Los hallazgos histológicos en casos individuales eran compatibles con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se ha observado la desaparición de los síntomas tras suspender el tratamiento con Ofev, con proteinuria residual en algunos casos. En pacientes que desarrollan signos o síntomas de síndrome nefrótico se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento (ver sección 4.4).

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 [Apéndice 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 periodo 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: L01EX09

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. Además, nintedanib inhibe las cinasas Lck (proteína tirosina cinasa específica de los linfocitos), Lyn (proteína tirosina cinasa lyn), Src (proteína tirosina cinasa proto-oncogénica Src) y CSF1R (receptor del factor estimulante de colonias de tipo 1). Nintedanib se une de forma competitiva al sitio de unión de adenosina trifosfato (ATP) de estas cinasas y bloquea las cascadas de señalización intracelular que se ha demostrado que participan en la patogenia de la remodelación del tejido fibrótico en las enfermedades pulmonares intersticiales.

Efectos farmacodinámicos

En los estudios *in vitro* con células humanas, se ha demostrado que nintedanib inhibe los procesos que se supone que participan en el inicio de la patogenia fibrótica, la liberación de mediadores profibróticos de las células monocíticas de sangre periférica y la polarización de los macrófagos a macrófagos activados de forma alternativa. Se ha demostrado que nintedanib inhibe los procesos fundamentales en la fibrosis de los órganos, la proliferación y la migración de los fibroblastos y la transformación al fenotipo de miofibroblasto activo y la secreción de matriz extracelular. En los estudios realizados en animales con múltiples modelos de FPI, ES/EPI-ES, EPI asociada a artritis reumatoide (AR) y otras fibrosis de órganos, nintedanib ha demostrado efectos antiinflamatorios y antifibróticos en el pulmón, la piel, el corazón, el riñón y el hígado. Nintedanib también ejerció actividad vascular. Redujo la apoptosis de las células endoteliales microvasculares dérmicas y atenuó la remodelación vascular pulmonar reduciendo la proliferación de las células de músculo liso vascular, el grosor de las paredes de los vasos pulmonares y el porcentaje de vasos pulmonares ocluidos.

Eficacia clínica y seguridad

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

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 3.

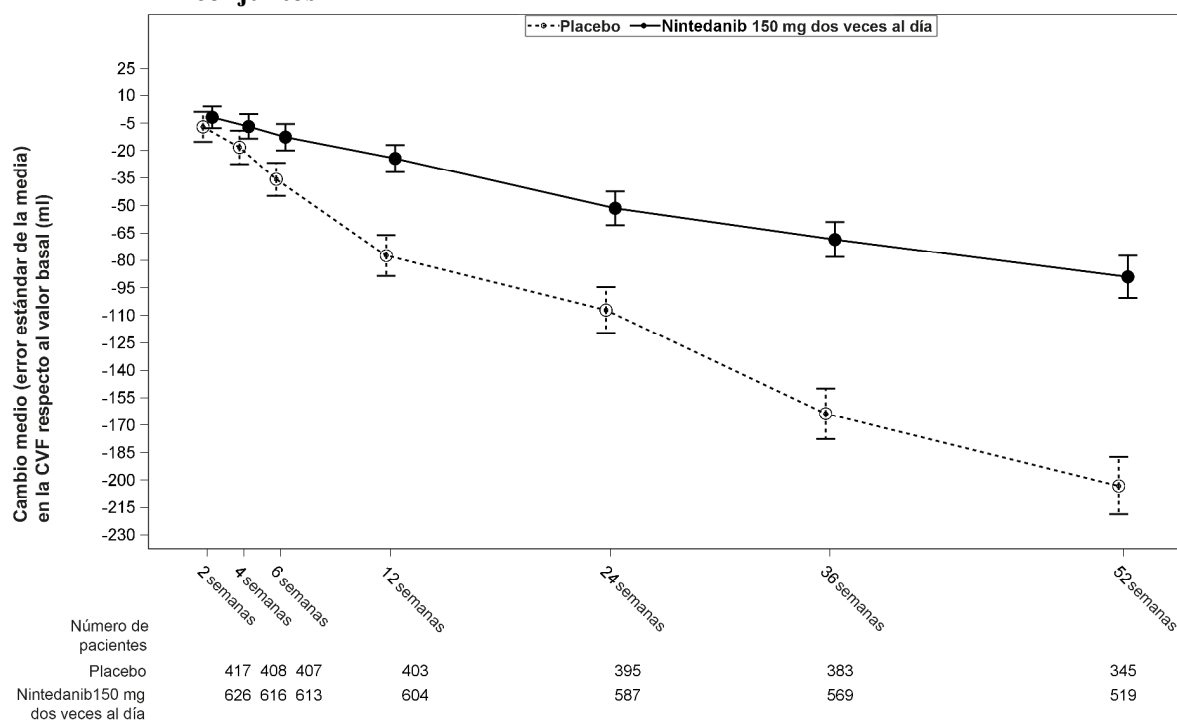
Tabla 3: Pérdida anual de la CVF (ml) en los ensayos INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos conjuntos: grupo tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 conjuntos	
	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						

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.

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 4.

Tabla 4: 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 5: 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

En el análisis conjunto de los ensayos INPULSIS, el valor basal de la puntuación del CRSG fue de 39,51 en el grupo tratado con nintedanib y de 39,58 en el grupo tratado con placebo. 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 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 6.

Tabla 6: 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 conjuntos	
	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.						

En un análisis preespecificado de sensibilidad 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).

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 7: 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.						

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

En un estudio de extensión abierto de Ofev se incluyó a 734 pacientes con FPI. Los pacientes que completaron el periodo de tratamiento de 52 semanas en un ensayo INPULSIS recibieron tratamiento abierto con Ofev en el ensayo de extensión INPULSIS-ON. La mediana del tiempo de exposición en los pacientes tratados con Ofev en los ensayos INPULSIS e INPULSIS-ON fue de 44,7 meses (intervalo 11,9-68,3). Entre los criterios de valoración exploratorios de la eficacia se encuentra la tasa anual de pérdida de la CVF durante 192 semanas, que fue de -135,1 (5,8) ml/año en todos los pacientes tratados y que fue consistente con la tasa anual de pérdida de la CVF en los pacientes tratados con Ofev en los ensayos de fase III INPULSIS (-113,6 ml al año). El perfil de acontecimientos adversos de Ofev en el ensayo INPULSIS-ON fue consistente con el observado en los ensayos de fase III INPULSIS.

Pacientes con FPI y afectación avanzada de la función pulmonar (INSTAGE)

INSTAGE fue un ensayo clínico prospectivo, doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, multinacional y de grupos paralelos en pacientes con FPI y afectación avanzada de la función pulmonar (DLCO prevista \leq 35 %) durante 24 semanas. Fueron tratados con Ofev en monoterapia 136 pacientes. El resultado de la variable principal mostró una reducción en la puntuación total del cuestionario respiratorio de St George (SGRQ) de -0,77 unidades en la semana 12, basada en el cambio medio ajustado respecto al valor basal. Una comparación post hoc demostró que la disminución de la CVF en estos pacientes fue consistente con la disminución de la CVF en los pacientes con enfermedad menos avanzada y tratados con Ofev en los ensayos INPULSIS de fase III.

El perfil de seguridad y tolerabilidad de Ofev en los pacientes con FPI y afectación avanzada de la función pulmonar fue consistente con el observado en los ensayos INPULSIS de fase III.

Datos adicionales del ensayo de fase IV INJOURNEY con Ofev 150 mg dos veces al día y pirfenidona como tratamiento complementario

Se ha investigado el tratamiento conjunto con nintedanib y pirfenidona en un ensayo exploratorio, abierto, aleatorizado de nintedanib 150 mg dos veces al día con pirfenidona como tratamiento complementario (ajustada a 801 mg tres veces al día) en comparación con nintedanib 150 mg dos veces al día en monoterapia en 105 pacientes aleatorizados durante 12 semanas. La variable principal fue el porcentaje de pacientes con reacciones adversas gastrointestinales desde el inicio del estudio y hasta la semana 12. Las reacciones adversas gastrointestinales fueron frecuentes y en línea con el perfil de seguridad establecido de cada componente. Las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas y vómitos, notificadas en pacientes tratados con pirfenidona añadida a nintedanib frente a nintedanib en monoterapia, respectivamente.

La media (EE) de los cambios absolutos de la CVF con respecto al valor basal en la semana 12 fue de -13,3 (17,4) ml en los pacientes tratados con nintedanib con pirfenidona como tratamiento complementario (n = 48) en comparación con -40,9 (31,4) ml en los pacientes tratados con nintedanib en monoterapia (n = 44).

Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo

La eficacia clínica de Ofev se ha estudiado en pacientes con otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo en un ensayo de fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (INBUILD). Se excluyó a pacientes con FPI. Se seleccionó a pacientes con un diagnóstico clínico de EPI fibrosante crónica si presentaban fibrosis relevante (> 10 % de características fibróticas) en la TCAR y signos clínicos de progresión (definida como pérdida de la CVF \geq 10 %, pérdida de la CVF \geq 5 % y < 10 % junto con un empeoramiento de los síntomas o de los estudios de imagen torácica, o empeoramiento de los síntomas y de los estudios de imagen torácica, en los 24 meses previos a la selección). Los pacientes tenían que tener una CVF igual o superior al 45 % del valor previsto y una DLCO de entre el 30 % y menos del 80 % del valor previsto. Los pacientes tenían que haber experimentado progresión a pesar del tratamiento considerado apropiado en la práctica clínica para la EPI relevante del paciente.

Se aleatorizó a un total de 663 pacientes en una relación de 1:1 para recibir Ofev 150 mg dos veces al día o un placebo equivalente durante al menos 52 semanas. La mediana de la exposición a Ofev durante todo el ensayo fue de 17,4 meses y la media de la exposición a Ofev durante todo el ensayo fue de 15,6 meses. La aleatorización se estratificó en función del patrón fibrótico observado en la TCAR valorado por evaluadores centrales. Se aleatorizó a 412 pacientes con un patrón fibrótico de tipo neumonía intersticial usual (NIU) en la TCAR y a 251 pacientes con otros patrones fibróticos en la TCAR. Se definieron dos poblaciones coprimarias para los análisis de este ensayo: todos los pacientes (la población global) y los pacientes con un patrón fibrótico de tipo NIU en la TCAR. Los pacientes con otros patrones fibróticos en la TCAR representaban la población “complementaria”.

El criterio de valoración principal fue la tasa anual de pérdida de la capacidad vital forzada (CVF) (en ml) en el transcurso de 52 semanas. Los criterios de valoración secundarios principales fueron el cambio absoluto respecto al valor basal en la puntuación total obtenida a las 52 semanas en el cuestionario *King's Brief Interstitial Lung Disease* (K-BILD), el tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte en el transcurso de 52 semanas, y el tiempo hasta la muerte en el transcurso de 52 semanas.

Los pacientes tenían una media (desviación estándar [DE, mín-máx]) de edad de 65,8 (9,8, 27-87) años y un porcentaje medio de CVF previsto del 69,0 % (15,6, 42-137). Los diagnósticos clínicos de EPI subyacente en los grupos representados en el ensayo fueron neumonitis por hipersensibilidad (26,1 %), EPI autoinmunes (25,6 %), neumonía intersticial idiopática inespecífica (18,9 %), neumonía intersticial idiopática clasificable (17,2 %) y otras EPI (12,2 %).

El ensayo INBUILD no estaba diseñado ni tenía la potencia estadística adecuada para proporcionar evidencias de un beneficio de nintedanib en subgrupos específicos de diagnóstico. Se demostraron efectos homogéneos en los subgrupos basados en los diagnósticos de EPI. La experiencia con nintedanib en EPI fibrosantes progresivas muy raras es limitada.

Pérdida anual de la CVF

La pérdida anual de la CVF (en ml) en el transcurso de 52 semanas disminuyó de forma significativa en 107,0 ml en los pacientes que recibieron Ofev en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 8), lo que corresponde a un efecto relativo del tratamiento del 57,0 %.

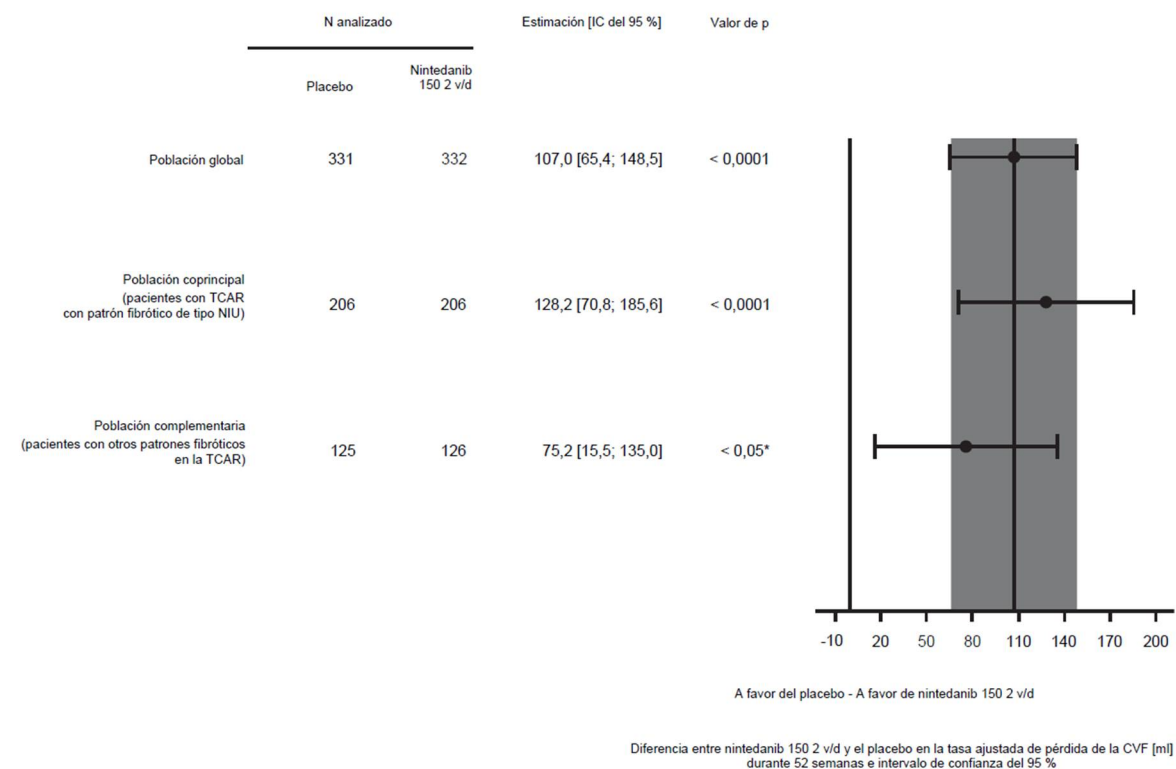
Tabla 8: Pérdida anual de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	331	332
Pérdida ¹ (EE) en el transcurso de 52 semanas	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Comparación con el placebo		
Diferencia ¹		107,0
95 % de IC		(65,4, 148,5)
Valor p		< 0,0001

¹ Basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, patrón en la TCAR, efectos continuos fijos del tiempo, CVF basal [ml] e incluyendo las interacciones de tratamiento por tiempo y de momento basal por tiempo.

Se observaron resultados similares en la población coprincipal de pacientes con un patrón fibrótico de tipo NIU en la TCAR. El efecto del tratamiento fue homogéneo en la población complementaria de pacientes con otros patrones fibróticos en la TCAR (valor de p de la interacción 0,2268) (Figura 2).

Figura 2 Gráfico de bosque de la pérdida anual de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas en las poblaciones de pacientes



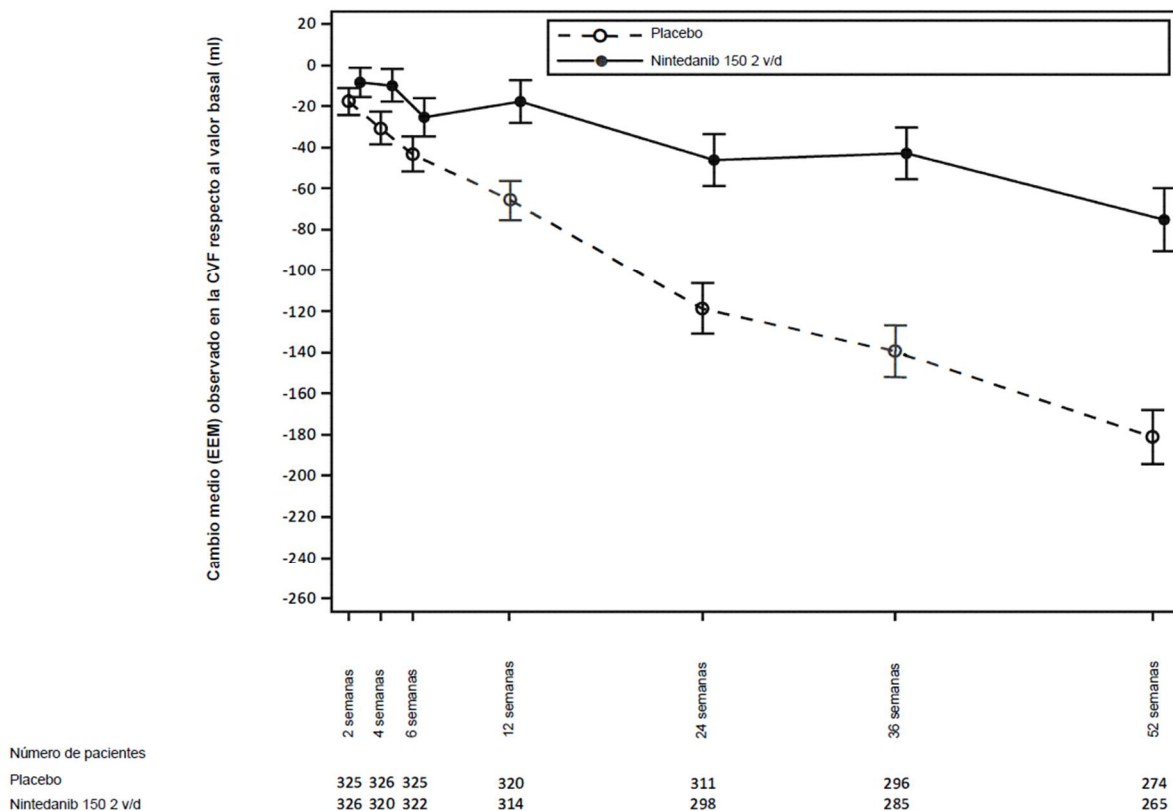
* Valor nominal de p (p = 0,014)

2 v/d = dos veces al día

Los resultados del efecto de Ofev en la reducción de la pérdida anual de la CVF se confirmaron en todos los análisis prespecificados de sensibilidad y se observaron resultados homogéneos en los subgrupos prespecificados de eficacia: sexo, grupo de edad, raza, porcentaje de CVF basal previsto y diagnóstico clínico de EPI subyacente original en los grupos.

En la Figura 3 se muestra la evolución del cambio de la CVF respecto al valor basal a lo largo del tiempo en los grupos de tratamiento.

Figura 3 Cambio medio (EEM) observado en la CVF respecto al valor basal (ml) en el transcurso de 52 semanas



2 v/d = dos veces al día

Además, se observaron efectos favorables de Ofev sobre el cambio medio absoluto ajustado respecto al valor basal en el porcentaje de CVF previsto en la semana 52. El cambio medio absoluto ajustado respecto al valor basal en el porcentaje de CVF previsto en la semana 52 fue menor en el grupo tratado con nintedanib (-2,62 %) que en el grupo tratado con placebo (-5,86 %). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue de 3,24 (IC del 95 %: 2,09, 4,40, valor nominal de $p < 0,0001$).

Análisis de los pacientes que responden en términos de CVF

La proporción de pacientes que responden en términos de CVF, definidos como los pacientes con una pérdida relativa del porcentaje de CVF previsto no superior al 5%, fue mayor en el grupo tratado con Ofev que en el grupo tratado con placebo. Se observaron resultados similares en los análisis utilizando un umbral del 10 % (Tabla 9).

Tabla 9: Proporción de pacientes que respondieron en términos de CVF a las 52 semanas en el ensayo INBUILD

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	331	332
Umbral del 5 %		
Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Comparación con el placebo		
Cociente de posibilidades (<i>odds ratio</i>) ²		2,01
95 % de IC		(1,46, 2,76)
Valor nominal de p		< 0,0001
Umbral del 10 %		
Número (%) de pacientes que respondieron en términos de CVF ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Comparación con el placebo		
Cociente de posibilidades (<i>odds ratio</i>) ²		1,42
95 % de IC		(1,04, 1,94)
Valor nominal de p		0,0268

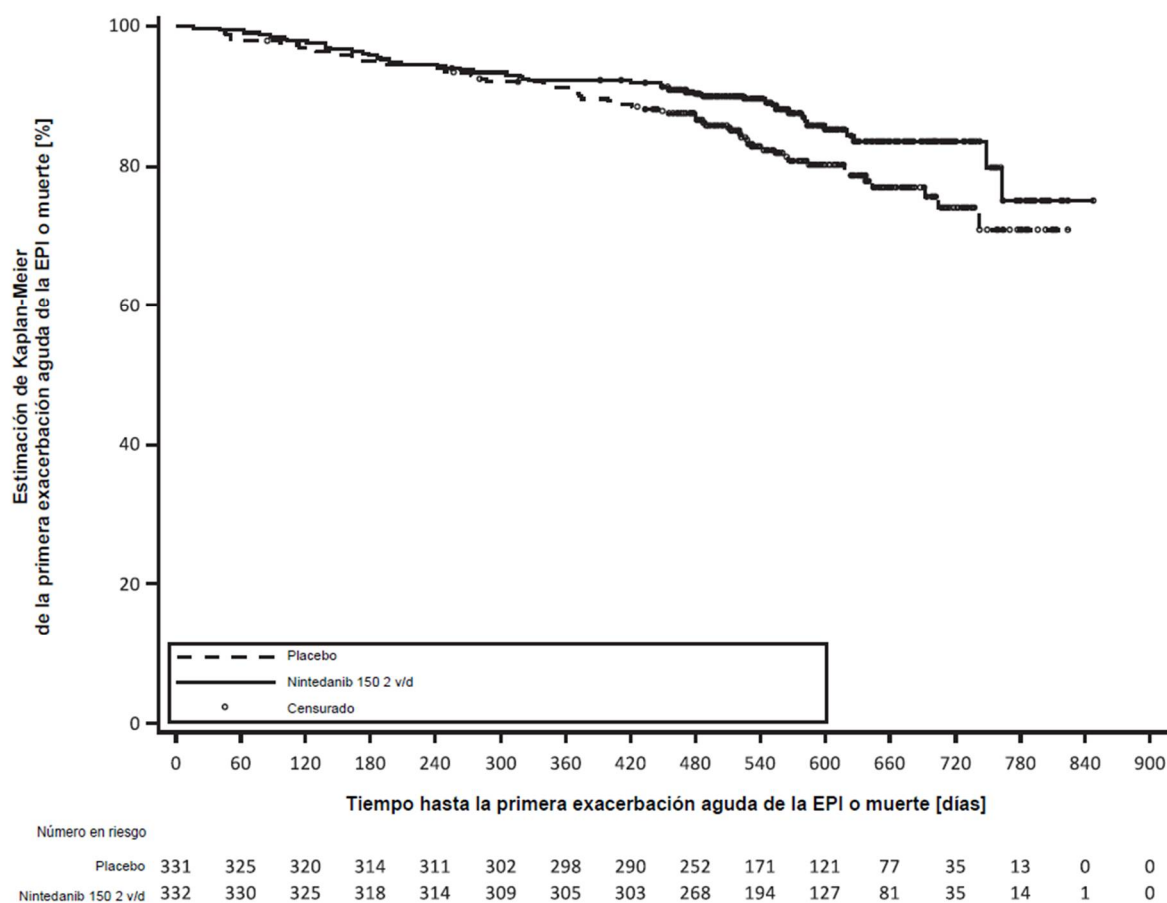
¹Los pacientes que responden son aquellos que no presentan una pérdida relativa superior al 5 % o superior al 10 % en el % de CVF previsto, dependiendo del umbral y con una evaluación de la CVF a las 52 semanas (los pacientes de los que no se disponía de datos a las 52 semanas se consideraron pacientes que no respondieron).

²Basándose en un modelo de regresión logística con el % de CVF basal previsto como covariable continua y el patrón en la TCAR como covariable binaria.

Tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte

Durante todo el ensayo, la proporción de pacientes con al menos un acontecimiento de primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte fue del 13,9 % en el grupo tratado con Ofev y del 19,6 % en el grupo tratado con placebo. El cociente de riesgos (*hazard ratio*) fue de 0,67 (IC del 95 %: 0,46, 0,98; valor nominal de p = 0,0387), que indica una reducción del 33 % del riesgo de una primera exacerbación aguda de la EPI o de muerte en los pacientes tratados con Ofev en comparación con los tratados con placebo (Figura 4).

Figura 4 Gráfico de Kaplan–Meier del tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la EPI o la muerte durante todo el ensayo



2 v/d = dos veces al día

Análisis de supervivencia

El riesgo de muerte fue menor en el grupo tratado con Ofev que en el grupo tratado con placebo. El cociente de riesgos (*hazard ratio*) fue 0,78 (IC del 95 %: 0,50, 1,21; valor nominal de $p = 0,2594$), que indica una reducción del 22 % del riesgo de muerte en los pacientes tratados con Ofev en comparación con los tratados con placebo.

Tiempo hasta la progresión (≥ 10 % de pérdida absoluta del porcentaje de CVF previsto) o muerte

En el ensayo INBUILD, el riesgo de progresión (≥ 10 % de pérdida absoluta del porcentaje de CVF previsto) o muerte disminuyó en los pacientes tratados con Ofev. La proporción de pacientes con un acontecimiento fue del 40,4 % en el grupo tratado con Ofev y del 54,7 % en el grupo tratado con placebo. El cociente de riesgos (*hazard ratio*) fue de 0,66 (IC del 95 %: 0,53, 0,83; $p = 0,0003$), que indica una reducción del 34 % del riesgo de progresión (≥ 10 % de pérdida absoluta del porcentaje de CVF previsto) o muerte en los pacientes tratados con Ofev en comparación con los tratados con placebo.

Calidad de vida

El cambio medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación total del K-BILD a las 52 semanas fue de $-0,79$ unidades en el grupo tratado con placebo y de $0,55$ en el grupo tratado con Ofev. La diferencia entre los grupos de tratamiento fue de $1,34$ (IC del 95 %: $-0,31$, $2,98$; valor nominal de $p = 0,1115$).

El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación del dominio de disnea del cuestionario de síntomas *Living with Pulmonary Fibrosis* (L-PF) a las 52 semanas fue de $4,28$ en el

grupo tratado con Ofev en comparación con 7,81 en el grupo tratado con placebo. La diferencia media ajustada entre los grupos a favor de Ofev fue de -3,53 (IC del 95 %: -6,14, -0,92; valor nominal de p = 0,0081). El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación del dominio de tos del cuestionario de síntomas L-PF a las 52 semanas fue de -1,84 en el grupo tratado con Ofev en comparación con 4,25 en el grupo tratado con placebo. La diferencia media ajustada entre los grupos a favor de Ofev fue de -6,09 (IC del 95 %: -9,65, -2,53; valor nominal de p = 0,0008).

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)

Se ha estudiado la eficacia clínica de Ofev en pacientes con EPI-ES en un ensayo fase III doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (SENSCIS). Los pacientes habían sido diagnosticados de EPI-ES de acuerdo con los criterios de clasificación de ES del *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 y una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) torácica realizada dentro de los 12 meses previos. Un total de 580 pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a recibir Ofev 150 mg dos veces al día o bien un placebo equivalente durante al menos 52 semanas, de los cuales 576 fueron tratados. La aleatorización se estratificó por el estado de anticuerpos antitopoisomerasa (ATA). Los pacientes individuales permanecieron con el tratamiento del ensayo ciego hasta 100 semanas (mediana de exposición a Ofev de 15,4 meses; media de exposición a Ofev de 14,5 meses).

El criterio de valoración principal fue la tasa anual de pérdida de la CVF a lo largo de 52 semanas. Los criterios de valoración secundarios clave fueron el cambio absoluto respecto al valor basal en la puntuación de la escala cutánea de Rodnan modificada (mRSS) en la semana 52 y el cambio absoluto respecto al valor basal en la puntuación total del cuestionario respiratorio de Saint George (SGRQ) en la semana 52.

En la población global, el 75,2% de los pacientes eran mujeres. La media (desviación estándar [DE, mín-máx]) de edad era de 54,0 (12,2, 20-79) años. En conjunto, el 51,9 % de los pacientes tenían esclerosis sistémica (ES) cutánea difusa y el 48,1 % tenían ES cutánea limitada. La media (DE) de tiempo desde la primera aparición de un síntoma no-Raynaud fue de 3,49 (1,7) años. El 49,0 % de los pacientes estaban en tratamiento estable con micofenolato en el momento basal (el 46,5 % con micofenolato mofetilo, el 1,9 % con micofenolato sódico, el 0,5 % con ácido micofenólico). El perfil de seguridad en pacientes con o sin micofenolato en el momento basal fue comparable.

Pérdida anual de la CVF

La pérdida anual de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas se redujo significativamente en 41,0 ml en los pacientes que recibieron Ofev en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 10), lo que corresponde a un efecto relativo del tratamiento del 43,8 %.

Tabla 10: Pérdida anual de la CVF (ml) en el transcurso de 52 semanas

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	288	287
Pérdida ¹ (EE) en el transcurso de 52 semanas	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Comparación con el placebo		
Diferencia ¹		41,0
95 % de IC		(2,9, 79,0)
Valor p		< 0,05

¹Basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, estado de ATA, sexo, efectos continuos fijos del tiempo, CVF basal [ml], edad, estatura e incluyendo las interacciones de tratamiento por tiempo y de momento basal por tiempo. Se incluyó el efecto aleatorio para la intersección específica del paciente y el tiempo. Los errores en un mismo paciente se modelizaron mediante una

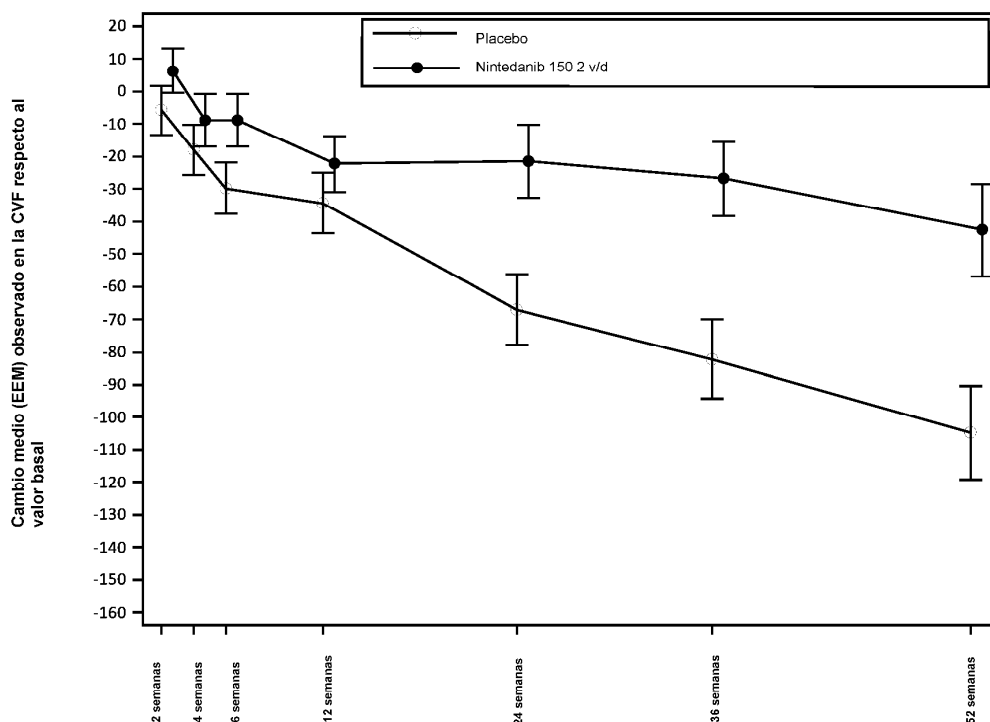
matriz de varianzas-covarianzas no estructurada. La variabilidad interindividual se modelizó mediante una matriz de varianzas-covarianzas de componentes de varianza.

El efecto de Ofev para reducir la pérdida anual de la CVF fue similar en los distintos análisis de sensibilidad preespecificados y no se detectó heterogeneidad en los subgrupos preespecificados (p. ej., por edad, sexo y uso de micofenolato).

Además, se observaron efectos similares en otros criterios de valoración de la función pulmonar, p. ej., el cambio absoluto respecto al valor basal en la CVF en ml en la semana 52 (Figura 5 y Tabla 11) y la pérdida de la CVF en % prevista en el transcurso de 52 semanas (Tabla 12), lo que corrobora aún más los efectos de Ofev a la hora de enlentecer la progresión de la EPI-ES. Además, hubo menos pacientes en el grupo de Ofev que tuvieron una pérdida absoluta de la CVF prevista > 5% (20,6 % en el grupo de Ofev frente a 28,5 % en el grupo de placebo, CP=0,65, p=0,0287). La pérdida relativa de la CVF en ml > 10 % fue comparable entre ambos grupos (16,7 % en el grupo de Ofev frente a 18,1 % en el grupo de placebo, CP=0,91, p=0,6842). En estos análisis, los valores de CVF ausentes en la semana 52 se imputaron con el peor valor del paciente en el tratamiento.

Un análisis exploratorio de los datos de hasta 100 semanas (duración máxima del tratamiento en SENSICIS) sugirió que el efecto de Ofev durante el tratamiento a la hora de enlentecer la progresión de la EPI-ES persistió pasadas las 52 semanas.

Figura 5: Cambio medio (EEM) observado en la CVF respecto al valor basal (ml) en el transcurso de 52 semanas



Número de pacientes

Placebo

Nintedanib 150 2 v/d

2 v/d = dos veces al día

2 semanas	4 semanas	6 semanas	12 semanas	24 semanas	36 semanas	52 semanas
283	281	280	283	280	268	257
283	281	273	278	265	262	241

Tabla 11: Cambio absoluto respecto al valor basal en la CVF (ml) en la semana 52

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	288	288
Media (DE) en el momento basal	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Cambio medio ¹ (EE) respecto al valor basal en la semana 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Comparación con el placebo		
Media ¹		46,4
95 % de IC		(8,1, 84,7)
Valor p		< 0,05

¹Basándose en un modelo mixto de medidas repetidas (MMMR), con efectos categóricos fijos de estado de ATA, visita, interacción de tratamiento por visita, interacción de momento basal por visita, edad, sexo y estatura. La visita fue la medida repetida. Los errores dentro de un mismo paciente se modelizaron mediante estructura de varianzas-covarianzas no estructurada. La media ajustada se basó en todos los pacientes analizados en el modelo (no solo los pacientes con una medición basal y una medición en la semana 52).

Tabla 12: Pérdida anual de la CVF (% previsto) en el transcurso de 52 semanas

	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Número de pacientes analizados	288	287
Pérdida ¹ (EE) en el transcurso de 52 semanas	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Comparación con el placebo		
Diferencia ¹		1,15
95 % de IC		(0,09, 2,21)
Valor p		< 0,05

¹Basándose en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos de tratamiento, estado de ATA, efectos continuos fijos del tiempo, CVF basal [% previsto] e incluyendo las interacciones de tratamiento por tiempo y de momento basal por tiempo. Se incluyó el efecto aleatorio para la coordenada específica del paciente y el tiempo. Los errores dentro de un mismo paciente se modelizaron mediante una matriz de varianzas-covarianzas no estructurada. La variabilidad interindividual se modelizó mediante una matriz de varianzas-covarianzas con componentes de varianza.

Cambio respecto al valor basal en la puntuación de la escala cutánea de Rodnan modificada (mRSS) en la semana 52

El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la escala mRSS en la semana 52 fue comparable entre el grupo de Ofev (-2,17 [IC del 95 % -2,69, -1,65]) y el grupo de placebo (-1,96 [IC del 95 % -2,48, -1,45]). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue de -0,21 (IC del 95 % -0,94, 0,53; p=0,5785).

Cambio respecto al valor basal en la puntuación total del cuestionario respiratorio de St. George (SGRQ) en la semana 52

El cambio absoluto medio ajustado respecto al valor basal en la puntuación total del SGRQ en la semana 52 fue comparable entre el grupo de Ofev (0,81 [IC del 95 % -0,92, 2,55]) y el grupo de placebo (-0,88 [IC del 95 % -2,58, 0,82]). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue de 1,69 (IC del 95 % -0,73, 4,12; p=0,1711).

Análisis de la supervivencia

La mortalidad a lo largo de todo el ensayo fue comparable entre el grupo de Ofev (N=10; 3,5 %) y el grupo de placebo (N=9; 3,1 %). El análisis del tiempo hasta la muerte durante todo el ensayo condujo a un CR de 1,16 (IC del 95 % 0,47, 2,84; p=0,7535).

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 todos los grupos de la población pediátrica en la indicación de 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 (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_τ. 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, los pacientes con otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo, los pacientes con EPI-ES y los pacientes con cáncer. Basándose en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con FPI y cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) (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 dependiendo de la edad, el peso corporal y la raza (ver más abajo). 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_{τ,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_{τ,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 de la población a nintedanib fue un 33-50 % superior en pacientes chinos, taiwaneses e indios y un 16 % superior en pacientes japoneses, mientras que fue un 16-22 % inferior en el caso de pacientes coreanos comparados con los caucásicos (corregido por peso corporal). Los datos procedentes de individuos de raza negra eran muy limitados, pero se encuentran en el mismo rango que en el caso de los caucásicos.

Insuficiencia hepática

En un estudio específico de fase I de dosis única y comparado con individuos sanos, la exposición a nintedanib basándose en la C_{max} y el AUC fue 2,2 veces más alta en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A; IC del 90 %: 1,3 - 3,7 para la C_{max} y 1,2 - 3,8 para el AUC, respectivamente). En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), la exposición fue 7,6 veces más alta basándose en la C_{max} (IC del 90 %: 4,4 - 13,2) y 8,7 veces más alta (IC del 90 %: 5,7 - 13,1) basándose en el AUC, respectivamente, comparado con los voluntarios sanos. No se han realizado estudios en individuos con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Tratamiento conjunto con pirfenidona

En un estudio farmacocinético específico, se investigó el tratamiento conjunto de nintedanib con pirfenidona en pacientes con FPI. El grupo 1 recibió una dosis única de 150 mg de nintedanib antes y después del ajuste a 801 mg de pirfenidona tres veces al día en estado estacionario ($n = 20$ pacientes tratados). El grupo 2 recibió tratamiento en estado estacionario con 801 mg de pirfenidona tres veces al día y fue objeto de la elaboración de un perfil farmacocinético antes y después de al menos 7 días de tratamiento conjunto con 150 mg de nintedanib dos veces al día ($n = 17$ pacientes tratados). En el grupo 1, las relaciones ajustadas de las medias geométricas (intervalo de confianza [IC] del 90 %) fueron del 93 % (57 %-151 %) y del 96 % (70 %-131 %) para la C_{max} y el AUC_{0-tz} de nintedanib, respectivamente ($n = 12$ para la comparación intraindividual). En el grupo 2, las relaciones ajustadas de las medias geométricas (IC del 90 %) fueron del 97 % (86 %-110 %) y del 95 % (86 %-106 %) para la $C_{max,ss}$ y el $AUC_{\tau,ss}$ de pirfenidona, respectivamente ($n = 12$ para la comparación intraindividual). De acuerdo con estos resultados, no existe evidencia de una interacción farmacocinética relevante entre nintedanib y pirfenidona cuando se administran en combinación (ver sección 4.4).

Tratamiento concomitante con bosentán

En un estudio de farmacocinética específico, se investigó el tratamiento concomitante de Ofev con bosentán en voluntarios sanos. Los sujetos recibieron una dosis única de 150 mg de Ofev antes y después de administraciones múltiples de 125 mg de bosentán dos veces al día en estado estacionario. Los cocientes ajustados de media geométrica (intervalo de confianza [IC] del 90 % fueron del 103 % [86-124 %] y del 99 % [91 %-107 %] para la C_{max} y el AUC_{0-tz} de nintedanib, respectivamente ($n=13$), lo que indica que la administración conjunta de nintedanib con bosentán no alteró la farmacocinética de nintedanib.

Tratamiento concomitante con anticonceptivos hormonales orales

En un estudio farmacocinético específico, las pacientes con EPI-ES recibieron una dosis única de una combinación de 30 μ g de etinilestradiol y 150 μ g de levonorgestrel antes y después de una pauta de dos veces al día de 150 mg de nintedanib durante al menos 10 días. Los cocientes ajustados de media geométrica (intervalo de confianza [IC] del 90 %) fueron del 117 % (108 %-127 %; C_{max}) y del 101 % (93 %-111 %; AUC_{0-tz}) para etinilestradiol y del 101 % (90 %-113 %; C_{max}) y del 96 % (91 %-102 %; AUC_{0-tz}) para levonorgestrel, respectivamente ($n=15$), lo que indica que la administración conjunta de nintedanib no tiene ningún efecto relevante sobre la exposición plasmática de etinilestradiol y levonorgestrel.

Relación exposición-respuesta

Los análisis de la relación exposición-respuesta de pacientes con FPI y otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo indicaron una relación débil entre la exposición plasmática a nintedanib y las elevaciones de la ALT y/o de la AST. La dosis administrada real podría ser el mejor factor predictivo del riesgo de aparición de diarrea de cualquier intensidad, aunque no pueda descartarse la exposición plasmática como factor determinante del riesgo (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 embriofetal y los efectos teratogénicos se observaron a una exposición inferior a la exposición humana a la dosis humana máxima recomendada de 150 mg dos veces al día. También se observaron efectos en el desarrollo del esqueleto axial y en el desarrollo de las grandes arterias a niveles de exposición subterapéuticos.

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

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

Un estudio de la fertilidad en 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

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

Ofev 150 mg cápsulas blandas

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 y otras manipulaciones

En caso de entrar en contacto con el contenido de la cápsula, se deben lavar las manos inmediatamente con abundante agua (ver sección 4.2).

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

Ofev 100 mg cápsulas blandas

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg cápsulas blandas

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

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

Fecha de la primera autorización: 15/enero/2015

Fecha de la última renovación: 23/septiembre/2019

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(S) RESPONSABLE(S) 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 (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (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)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada 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 titular de la autorización de comercialización (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).

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
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

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ofev 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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
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

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ofev 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

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 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, un medicamento que pertenece a la clase de los denominados inhibidores de la tirosina cinasa, y se usa para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES) en adultos.

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

La FPI es una enfermedad que provoca engrosamiento, endurecimiento 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 aparición de más cicatrización y endurecimiento de los pulmones.

Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo

Además de la FPI, hay otros trastornos en los que el tejido de sus pulmones presenta engrosamiento, endurecimiento y cicatrización a lo largo del tiempo (fibrosis pulmonar) y sigue empeorando (fenotipo progresivo). Algunos ejemplos de estos trastornos son la neumonitis por hipersensibilidad, las EPI autoinmunes (como la EPI asociada a artritis reumatoide), la neumonía intersticial idiopática inespecífica, la neumonía intersticial idiopática inclasificable y otras EPI. Ofev permite reducir la nueva cicatrización y el nuevo endurecimiento de los pulmones.

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)

La esclerosis sistémica (ES), también conocida como esclerodermia, es una enfermedad autoinmunitaria crónica rara que afecta al tejido conjuntivo en muchas partes del cuerpo. La ES causa fibrosis (cicatrización y endurecimiento) de la piel y otros órganos internos, como los pulmones. Cuando los pulmones se ven afectados por la fibrosis, se denomina enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y, por tanto, la enfermedad se llama EPI-ES. La fibrosis en los pulmones reduce la capacidad para transferir oxígeno al torrente sanguíneo y se reduce la capacidad para respirar. Ofev permite reducir la nueva cicatrización y el nuevo endurecimiento de los pulmones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ofev

No tome Ofev

- si está embarazada,
- si es alérgico a nintedanib, a los cacahuetes, a la soja o a alguno 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 riñón, o si se le ha detectado un aumento de la cantidad de proteínas en la orina,
- si tiene o ha tenido problemas de hemorragias,
- si toma medicamentos para diluir la sangre (como warfarina, fenprocumón o heparina) para prevenir los coágulos de sangre,
- si toma pirfenidona, ya que esta puede aumentar el riesgo de sufrir diarrea, náuseas, vómitos y problemas de hígado,
- si tiene o ha tenido problemas de corazón (como 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.
- si tiene hipertensión arterial,
- si tiene una presión sanguínea anormalmente alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (hipertensión pulmonar),
- si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarramiento en la pared de un vaso sanguíneo.

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 síntomas sin causa aparente como coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), orina oscura o marrón (del color del té), dolor en el lado superior derecho de la zona del estómago (abdomen), sangra o aparecen moretones con más facilidad de lo normal, o se siente cansado. Podrían ser síntomas de problemas graves de hígado;
- si tiene dolor agudo en el estómago, fiebre, escalofríos, mareos, vómitos o rigidez o hinchazón abdominal, pues estos podrían ser síntomas de tener un agujero en la pared de los intestinos ("perforación gastrointestinal"). Informe también a su médico si ha padecido úlceras pépticas o enfermedad diverticular en el pasado o si está siendo tratado a la vez con medicamentos antiinflamatorios (AINEs) (utilizados para aliviar el dolor y la hinchazón) o esteroides (utilizados contra la inflamación y las alergias), ya que todo ello puede aumentar este riesgo;
- si tiene una combinación de dolor intenso o de tipo cólico en el estómago, sangre roja en las heces o diarrea, ya que estos podrían ser síntomas de inflamación intestinal por una irrigación sanguínea insuficiente;
- 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.
- si experimenta formación de hematomas, hemorragia, fiebre, cansancio y confusión, ya que pueden ser un signo de una lesión de los vasos sanguíneos conocida como microangiopatía trombótica (MAT).

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Ofev

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera 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.

Embarazo

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

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

Anticoncepción

- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo para evitar el embarazo cuando empiecen a tomar Ofev, mientras estén tomando Ofev y durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- Consulte con su médico los métodos anticonceptivos más apropiados para usted.
- Los vómitos y/o la diarrea u otros trastornos gastrointestinales pueden afectar a la absorción de los anticonceptivos hormonales orales, como las píldoras anticonceptivas, y pueden reducir su eficacia. Por lo tanto, si experimenta alguna de estas situaciones, consulte a su médico para valorar un método anticonceptivo alternativo más apropiado.
- Informe a su médico o farmacéutico de inmediato si se queda embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con Ofev.

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

Ofev tiene poca influencia 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 cacahuets, 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 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. Se recomienda que usted tome las cápsulas con alimentos, es decir, durante las comidas o inmediatamente antes o después de las mismas. No abra ni parta la cápsula (ver sección 5).

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 personas*):

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.

Consulte a su médico si experimenta cualquier tipo de efecto adverso.

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

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

- 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 personas)

- Vómitos
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso
- Sangrado
- Erupción
- Dolor de cabeza

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

- Pancreatitis
- Inflamación del intestino grueso
- Problemas hepáticos graves
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- 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
- Picor
- Ataque cardíaco
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)

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

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

Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo

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

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

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

- Pérdida de peso
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Sangrado
- Problemas hepáticos graves
- Erupción
- Dolor de cabeza

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

- Pancreatitis
- Inflamación del intestino grueso
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina
- Picor
- Ataque cardíaco
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)

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

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

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

- Sangrado
- Presión arterial elevada (hipertensión)
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso
- Dolor de cabeza

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

- Inflamación del intestino grueso
- Problemas hepáticos graves
- Fallo renal
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Erupción
- Picor

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

- Ataque cardíaco
- Pancreatitis
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)

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 [Apéndice 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.

Si entra en contacto con el contenido de la cápsula, lávese las manos inmediatamente con abundante agua (ver sección 3).

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) (ver sección 2)
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 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.

Titular de la autorización de comercialización

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

Responsable de la fabricación

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francia

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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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 5 2595942

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 Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

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 80 105-7870

Polska

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

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, 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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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 (Northern Ireland)

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

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

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 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, un medicamento que pertenece a la clase de los denominados inhibidores de la tirosina cinasa, y se usa para tratar la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo y la enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES) en adultos.

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

La FPI es una enfermedad que provoca engrosamiento, endurecimiento 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 aparición de más cicatrización y endurecimiento de los pulmones.

Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo

Además de la FPI, hay otros trastornos en los que el tejido de sus pulmones presenta engrosamiento, endurecimiento y cicatrización a lo largo del tiempo (fibrosis pulmonar) y sigue empeorando (fenotipo progresivo). Algunos ejemplos de estos trastornos son la neumonitis por hipersensibilidad, las EPI autoinmunes (como la EPI asociada a artritis reumatoide), la neumonía intersticial idiopática inespecífica, la neumonía intersticial idiopática inclasificable y otras EPI. Ofev permite reducir la nueva cicatrización y el nuevo endurecimiento de los pulmones.

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)

La esclerosis sistémica (ES), también conocida como esclerodermia, es una enfermedad autoinmunitaria crónica rara que afecta al tejido conjuntivo en muchas partes del cuerpo. La ES causa fibrosis (cicatrización y endurecimiento) de la piel y otros órganos internos, como los pulmones. Cuando los pulmones se ven afectados por la fibrosis, se denomina enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y, por tanto, la enfermedad se llama EPI-ES. La fibrosis en los pulmones reduce la capacidad para transferir oxígeno al torrente sanguíneo y se reduce la capacidad para respirar. Ofev permite reducir la nueva cicatrización y el nuevo endurecimiento de los pulmones.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Ofev

No tome Ofev

- si está embarazada,
- si es alérgico a nintedanib, a los cacahuetes, a la soja o a alguno 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 riñón, o si se le ha detectado un aumento de la cantidad de proteínas en la orina,
- si tiene o ha tenido problemas de hemorragias,
- si toma medicamentos para diluir la sangre (como warfarina, fenprocumón o heparina) para prevenir los coágulos de sangre,
- si toma pirfenidona, ya que esta puede aumentar el riesgo de sufrir diarrea, náuseas, vómitos y problemas de hígado,
- si tiene o ha tenido problemas de corazón (como 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.
- si tiene hipertensión arterial,
- si tiene una presión sanguínea anormalmente alta en los vasos sanguíneos de los pulmones (hipertensión pulmonar),
- si tiene o ha tenido un aneurisma (aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo) o un desgarro en la pared de un vaso sanguíneo.

Basándose en esta información, su médico puede realizar algunos análisis de sangre, por ejemplo, para comprobar 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 síntomas sin causa aparente como coloración amarillenta de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), orina oscura o marrón (del color del té), dolor en el lado superior derecho de la zona del estómago (abdomen), sangra o aparecen moretones con más facilidad de lo normal, o se siente cansado. Podrían ser síntomas de problemas graves de hígado;
- si tiene dolor agudo en el estómago, fiebre, escalofríos, mareos, vómitos o rigidez o hinchazón abdominal, pues estos podrían ser síntomas de tener un agujero en la pared de los intestinos ("perforación gastrointestinal"). Informe también a su médico si ha padecido úlceras pépticas o enfermedad diverticular en el pasado o si está siendo tratado a la vez con medicamentos antiinflamatorios (AINEs) (utilizados para aliviar el dolor y la hinchazón) o esteroides (utilizados contra la inflamación y las alergias), ya que todo ello puede aumentar este riesgo;
- si tiene una combinación de dolor intenso o de tipo cólico en el estómago, sangre roja en las heces o diarrea, ya que estos podrían ser síntomas de inflamación intestinal por una irrigación sanguínea insuficiente;
- 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.
- si experimenta formación de hematomas, hemorragia, fiebre, cansancio y confusión, ya que pueden ser un signo de una lesión de los vasos sanguíneos conocida como microangiopatía trombótica (MAT).

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Ofev

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera 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.

Embarazo

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

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

Anticoncepción

- Las mujeres que puedan quedarse embarazadas deben utilizar un método anticonceptivo altamente efectivo para evitar el embarazo cuando empiecen a tomar Ofev, mientras estén tomando Ofev y durante al menos 3 meses después de suspender el tratamiento.
- Consulte con su médico los métodos anticonceptivos más apropiados para usted.
- Los vómitos y/o la diarrea u otros trastornos gastrointestinales pueden afectar a la absorción de los anticonceptivos hormonales orales, como las píldoras anticonceptivas, y pueden reducir su eficacia. Por lo tanto, si experimenta alguna de estas situaciones, consulte a su médico para valorar un método anticonceptivo alternativo más apropiado.
- Informe a su médico o farmacéutico de inmediato si se queda embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con Ofev.

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

Ofev tiene poca influencia 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 cacahuets, 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. Se recomienda que usted tome las cápsulas con alimentos, es decir, durante las comidas o inmediatamente antes o después de las mismas. No abra ni parta la cápsula (ver sección 5).

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 personas*):

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.

Consulte a su médico si experimenta cualquier tipo de efecto adverso.

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

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

- 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 personas)

- Vómitos
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso
- Sangrado
- Erupción
- Dolor de cabeza

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

- Pancreatitis
- Inflamación del intestino grueso
- Problemas hepáticos graves
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- 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
- Picor
- Ataque cardíaco
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)

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

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

Otras enfermedades pulmonares intersticiales (EPI) fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo

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

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

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

- Pérdida de peso
- Presión arterial alta (hipertensión)
- Sangrado
- Problemas hepáticos graves
- Erupción
- Dolor de cabeza

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

- Pancreatitis
- Inflamación del intestino grueso

- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina
- Picor
- Ataque cardiaco
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)

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

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

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a la esclerosis sistémica (EPI-ES)

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

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

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

- Sangrado
- Presión arterial elevada (hipertensión)
- Pérdida de apetito
- Pérdida de peso
- Dolor de cabeza

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

- Inflamación del intestino grueso
- Problemas hepáticos graves
- Fallo renal
- Recuento bajo de plaquetas (trombocitopenia)
- Erupción
- Picor

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

- Ataque cardiaco
- Pancreatitis
- Ictericia, es decir, color amarillo en la piel y en el blanco de los ojos debido a niveles altos de bilirrubina
- Aumento y debilitamiento de la pared de un vaso sanguíneo o desgarro de la pared de un vaso sanguíneo (aneurismas y disecciones arteriales)
- Pérdida de pelo (alopecia)
- Aumento de la cantidad de proteínas en la orina (proteinuria)

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 Apéndice 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.

Si entra en contacto con el contenido de la cápsula, lávese las manos inmediatamente con abundante agua (ver sección 3).

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) (ver sección 2)
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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

Responsable de la fabricación

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Francia

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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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 5 2595942

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 Ireland Ltd.
Tel: +353 1 295 9620

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 80 105-7870

Polska

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

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, 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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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 (Northern Ireland)

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

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>.