

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ofev 100 mg capsules molles
Ofev 150 mg capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Ofev 100 mg capsules molles

Une capsule molle contient 100 mg de nintédanib (sous forme d'ésilate)

Excipient à effet notoire

Chaque capsule molle de 100 mg contient 1,2 mg de lécithine de soja.

Ofev 150 mg capsules molles

Une capsule molle contient 150 mg de nintédanib (sous forme d'ésilate)

Excipient à effet notoire

Chaque capsule molle de 150 mg contient 1,8 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle (capsule).

Ofev 100 mg capsules molles

Les capsules Ofev 100 mg sont des capsules molles de gélatine, de couleur pêche, opaques et oblongues portant sur une face, imprimés en noir, le logo des laboratoires Boehringer Ingelheim et le chiffre « 100 ».

Ofev 150 mg capsules molles

Les capsules Ofev 150 mg sont des capsules molles de gélatine, de couleur marron, opaques et oblongues portant sur une face, imprimés en noir, le logo des laboratoires Boehringer Ingelheim et le chiffre « 150 ».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ofev est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

Ofev est également indiqué chez l'adulte pour le traitement d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif (voir rubrique 5.1).

Ofev est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré par des médecins expérimentés dans la prise en charge des pathologies pour lesquelles Ofev est autorisé.

Posologie

La dose recommandée de nintédanib est de 150 mg deux fois par jour, administrée à environ 12 heures d'intervalle.

La dose de 100 mg deux fois par jour est destinée uniquement aux patients qui ne tolèrent pas la dose de 150 mg deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une prise, le traitement sera poursuivi aux heures et doses habituelles, sans administrer de dose supplémentaire pour compenser l'oubli.

La dose maximale journalière recommandée de 300 mg ne doit pas être dépassée.

Adaptation posologique

En cas d'effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 4.8), en plus des traitements symptomatiques éventuels, la dose du nintédanib peut être réduite à 100 mg 2 fois par jour ou le traitement interrompu jusqu'à ce que l'(es) effet(s) indésirable(s) ai(en)t assez diminué pour permettre de continuer le traitement. Le traitement par Ofev peut ensuite être repris à la dose maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour ou à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour. En cas d'intolérance à la dose de 100 mg deux fois par jour, le traitement par Ofev doit être arrêté.

Si la diarrhée, les nausées et/ou les vomissements persistent malgré une prise en charge adaptée (incluant un traitement antiémétique), une réduction de la dose ou une interruption du traitement peut être nécessaire. Le traitement peut être repris à une dose réduite (100 mg deux fois par jour) ou à la dose maximale recommandée (150 mg deux fois par jour). En cas de diarrhée, nausées et/ou vomissements sévères persistant malgré un traitement symptomatique, le traitement par Ofev doit être arrêté (voir rubrique 4.4).

En cas d'interruption due à une élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de l'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 x la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par Ofev peut être réintroduit, une fois les transaminases revenues aux valeurs initiales et ce, à une dose réduite (100 mg deux fois par jour), pouvant par la suite être augmentée jusqu'à la dose maximale (150 mg deux fois par jour) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune différence notable de sécurité ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés. Aucune adaptation de la posologie n'est *a priori* nécessaire en fonction de l'âge du patient. Les patients âgés de 75 ans et plus sont davantage susceptibles de nécessiter une réduction de la posologie pour diminuer les effets indésirables (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du nintédanib n'ont pas été étudiées chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), la dose recommandée d'Ofev est de 100 mg, deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), il convient de prévoir l'interruption ou l'arrêt du traitement dans le cadre de la prise en charge des effets indésirables. La sécurité et l'efficacité du nintédanib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique classée Child-Pugh B et C. Le traitement par Ofev n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Ofev n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les capsules doivent être prises avec des aliments, avalées entières avec de l'eau sans être mâchées. Les capsules ne doivent pas être ouvertes ou écrasées (voir rubrique 6.6).

4.3 Contre-indications

- Grossesse (voir rubrique 4.6)
- Hypersensibilité au nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Troubles gastro-intestinaux

Diarrhée

Dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1), la diarrhée était l'effet indésirable gastro-intestinal le plus fréquemment rapporté (voir rubrique 4.8). Dans la plupart des cas, l'effet indésirable était d'intensité légère à modérée et apparaissait dans les 3 premiers mois de traitement.

Des cas graves de diarrhée ayant entraîné une déshydratation et des troubles électrolytiques ont été rapportés depuis la mise sur le marché. Les patients doivent être traités dès l'apparition des premiers signes par une réhydratation adaptée et des anti-diarrhéiques (par exemple : loperamide) ; une réduction de la dose ou l'interruption du traitement peut être nécessaire. Le traitement par Ofev peut être repris à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour ou à la dose maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour. En cas de diarrhée sévère persistante malgré un traitement symptomatique, le traitement par Ofev doit être arrêté.

Nausées et vomissements

Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables gastro-intestinaux fréquemment rapportés (voir rubrique 4.8). Dans la plupart des cas, les nausées et les vomissements ont été rapportés d'intensité légère à modérée. Dans les essais cliniques, jusqu'à 2,1% des patients ont arrêté le traitement par Ofev pour nausées et jusqu'à 1,4% des patients ont arrêté le traitement par Ofev pour vomissements.

Si les symptômes persistent malgré une prise en charge adaptée (incluant un traitement antiémétique), une réduction de la dose ou une interruption du traitement peuvent être nécessaires. Le traitement peut être repris à une dose réduite (100 mg deux fois par jour) ou à la dose maximale recommandée (150 mg deux fois par jour). En cas de symptômes sévères persistants, le traitement par Ofev doit être arrêté.

Fonction hépatique

La sécurité et l'efficacité d'Ofev n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C). Par conséquent, le traitement par Ofev n'est pas recommandé chez ces patients (voir la rubrique 4.2). Compte tenu de l'augmentation de l'exposition systémique, le risque de survenue d'effets indésirables peut être augmenté chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). Les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) doivent être traités par une dose réduite d'Ofev (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Des cas d'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse ont été observés au cours du traitement par nintédanib, dont un cas d'atteinte hépatique sévère ayant entraîné le décès. La majorité des événements hépatiques survient au cours des trois premiers mois de traitement. Par conséquent, les taux de transaminases hépatiques et de bilirubine doivent être mesurés avant l'initiation du traitement et au cours du premier mois de traitement par Ofev. Les patients doivent ensuite être surveillés à intervalles réguliers pendant les deux mois de traitement suivants, puis régulièrement, par ex. à chaque visite du patient ou en fonction de l'état clinique.

Dans la majorité des cas, les augmentations des taux d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines sanguines (PAL), gamma-glutamyl transférase (γ GT), voir rubrique 4.8) et de bilirubine étaient réversibles après réduction de la dose ou interruption du traitement. En cas d'augmentation des transaminases (ASAT ou ALAT) $> 3 \times$ LSN, la dose devra être réduite ou le traitement par Ofev interrompu. Le patient doit être étroitement surveillé. Une fois les transaminases revenues à leur valeur initiale, le traitement par Ofev peut être repris à la dose maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour ou à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour qui pourra être augmentée par la suite à la dose maximale recommandée (voir rubrique 4.2). En cas d'association à des signes cliniques ou à des symptômes d'atteinte hépatique tels qu'un ictère, le traitement par Ofev devra être définitivement arrêté. Les autres causes possibles de l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques doivent être explorées.

Les patients de faible poids corporel (< 65 kg), les patients d'origine asiatique et les femmes présentent un risque plus important d'augmentation des enzymes hépatiques. L'exposition au nintédanib augmentant de manière linéaire avec l'âge des patients, ceci peut également augmenter le risque d'augmentation des enzymes hépatiques (voir rubrique 5.2). Il est recommandé de surveiller attentivement les patients présentant ces facteurs de risque.

Fonction rénale

Des cas d'atteinte/insuffisance rénale, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés avec l'utilisation de nintédanib (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pendant le traitement par nintédanib, avec une attention particulière en cas d'existence de facteurs de risque d'atteinte/insuffisance rénale. En cas d'atteinte/insuffisance rénale, une adaptation du traitement doit être envisagée (voir rubrique 4.2, Adaptation posologique).

Hémorragie

L'inhibition du récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGFR) peut être associée à une augmentation du risque hémorragique.

Les patients présentant un risque connu de saignement, y compris les patients ayant une prédisposition héréditaire aux saignements ou ceux recevant un traitement anticoagulant, n'ont pas été inclus dans les essais cliniques. Des saignements non-graves et graves, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés depuis la mise sur le marché (notamment chez des patients avec ou sans traitement anticoagulant ou autres médicaments pouvant provoquer des saignements). Par conséquent, le traitement par Ofev ne sera envisagé chez ces patients que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel de saignement.

Événements thromboemboliques artériels

Les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral ont été exclus des essais cliniques. Dans les essais cliniques, les événements thromboemboliques artériels ont été peu fréquemment rapportés (2,5 % dans le groupe Ofev contre 0,7 % dans le groupe placebo pour INPULSIS ; 0,9 % dans le groupe Ofev contre 0,9 % dans le groupe placebo pour INBUILD; 0,7 % dans le groupe Ofev contre 0,7 % dans le groupe placebo pour SENSCIS). Dans les essais INPULSIS, le pourcentage de patients ayant présenté un infarctus du myocarde était plus élevé dans le groupe Ofev (1,6 %) que dans le groupe placebo (0,5 %), bien que la fréquence de survenue des événements indésirables évoquant une atteinte cardiaque ischémique était du même ordre dans les groupes Ofev et placebo. Dans l'essai INBUILD, l'infarctus du myocarde a été observé à une fréquence faible : 0,9 % dans le groupe Ofev contre 0,9 % dans le groupe placebo. Dans l'essai SENSCIS, l'infarctus du myocarde a été rapporté à une fréquence faible dans le groupe placebo (0,7 %) et n'a pas été observé dans le groupe de patients traités par Ofev. La prudence est requise lors du traitement de patients présentant un risque cardiovasculaire accru, notamment une coronaropathie connue. Une interruption du traitement doit être envisagée chez les patients développant des signes ou des symptômes d'ischémie myocardique aiguë.

Anévrismes et dissections artérielles

L'utilisation d'inhibiteurs des voies du VEGF chez les patients souffrant ou non d'hypertension peut favoriser la formation d'anévrismes et/ou de dissections artérielles. Avant l'instauration d'Ofev, ce

risque doit être soigneusement pris en considération chez les patients présentant des facteurs de risque tels que l'hypertension ou des antécédents d'anévrisme.

Événements thromboemboliques veineux

Dans les essais cliniques, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de thrombose veineuse chez les patients traités par nintédanib. En raison du mécanisme d'action du nintédanib, les patients peuvent présenter un risque plus élevé d'événements thromboemboliques.

Perforations gastro-intestinales et colite ischémique

Dans les essais cliniques, la fréquence des patients présentant une perforation allait jusqu'à 0,3 % dans les deux groupes de traitement. Néanmoins, compte tenu du mécanisme d'action du nintédanib, il existe un risque accru de perforations gastro-intestinales. Des cas de perforations gastro-intestinales et des cas de colite ischémique, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés depuis la mise sur le marché. La prudence est requise lors du traitement de patients ayant précédemment subi une intervention chirurgicale abdominale, chez ceux ayant des antécédents d'ulcère gastro-intestinal, de diverticulose ou chez les patients recevant de façon concomitante des corticostéroïdes ou des AINS. Le traitement par Ofev ne sera débuté qu'après un minimum de 4 semaines après une chirurgie abdominale. En cas de perforation gastro-intestinale ou de colite ischémique, le traitement par Ofev doit être arrêté définitivement. Dans des cas exceptionnels, le traitement par Ofev peut être repris après guérison complète de la colite ischémique ainsi qu'une surveillance attentive de l'état du patient et une évaluation des autres facteurs de risque.

Protéinurie d'ordre néphrotique et microangiopathie thrombotique

Très peu de cas de protéinuries néphrotiques, avec ou sans atteinte de la fonction rénale, ont été rapportés depuis la mise sur le marché. L'histologie était, dans certains cas particuliers, compatible avec une microangiopathie glomérulaire avec ou sans thrombus rénaux. Les symptômes étaient réversibles après l'arrêt du traitement par Ofev, avec une protéinurie résiduelle dans certains cas. L'interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui développent des signes ou des symptômes de syndrome néphrotique. Les inhibiteurs de la voie du VEGF ont été associés à des microangiopathies thrombotiques (MAT), dont très peu de cas ont été rapportés avec le nintédanib. Si des signes biologiques ou cliniques de MAT surviennent chez un patient recevant du nintédanib, le traitement par nintédanib doit être arrêté et une évaluation approfondie de la MAT doit être réalisée.

Hypertension artérielle

L'administration d'Ofev peut augmenter la pression artérielle. La pression artérielle systémique doit être mesurée à intervalles réguliers et en fonction de l'état clinique.

Hypertension pulmonaire

Les données relatives à l'utilisation d'Ofev chez des patients présentant une hypertension pulmonaire sont limitées. Les patients qui présentaient une hypertension pulmonaire significative (index cardiaque ≤ 2 L/min/m², ou administration parentérale d'époprosténol/tréprosténol ou insuffisance cardiaque droite significative) ont été exclus des essais INBUILD et SENSICIS.

Ofev ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une hypertension pulmonaire sévère. Une surveillance étroite est recommandée chez les patients présentant une hypertension pulmonaire légère à modérée.

Troubles de la cicatrisation des plaies

Il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence de troubles de la cicatrisation des plaies dans les essais cliniques. Néanmoins, compte tenu de son mécanisme d'action, le nintédanib peut altérer la cicatrisation des plaies. Aucune étude spécifique concernant l'effet du nintédanib sur la cicatrisation des plaies n'est disponible. Par conséquent, l'initiation ou la reprise d'un traitement par Ofev après une intervention chirurgicale ne doit être envisagée que lorsque la cicatrisation des plaies est jugée cliniquement satisfaisante.

Administration concomitante de pirfénidone

L'administration concomitante de nintédanib et de pirfénidone a été évaluée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique dans une étude spécifique de pharmacocinétique. Cette étude n'a

pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique significative entre le nintédanib et la pirféridone lorsqu'ils sont administrés en association (voir rubrique 5.2). Les profils de sécurité des deux médicaments étant similaires, un effet additif est attendu sur le risque de survenue d'effets indésirables, comprenant les troubles gastro-intestinaux et hépatiques. Le rapport bénéfice/risque d'un traitement concomitant avec la pirféridone n'a pas été établi.

Effet sur l'intervalle QT

Il n'a pas été mis en évidence d'allongement de l'intervalle QT avec nintédanib au cours des essais cliniques (voir rubrique 5.1). Certains autres inhibiteurs de la tyrosine kinase étant connus pour exercer un effet sur l'intervalle QT, le nintédanib doit être administré avec prudence chez les patients à risque d'allongement du QTc.

Réaction allergique

Les produits alimentaires à base de soja sont connus pour causer des réactions allergiques qui peuvent être des réactions anaphylactiques sévères chez les personnes allergiques au soja. Le risque de réactions allergiques sévères au soja est augmenté chez les patients présentant une allergie connue aux protéines d'arachide.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

P-glycoprotéine (P-gp)

Le nintédanib est un substrat de la P-gp (voir rubrique 5.2). Dans une étude spécifique d'interaction médicamenteuse, l'administration concomitante du kétoconazole, un puissant inhibiteur de la P-gp, a augmenté l'exposition au nintédanib d'un facteur 1,61 pour l'aire sous la courbe (ASC) et 1,83 pour la C_{max} . Dans une étude d'interaction médicamenteuse l'administration concomitante de rifampicine, un puissant inducteur de la P-gp, a conduit à une diminution de l'exposition au nintédanib de 50,3 % pour l'ASC et de 60,3 % pour la C_{max} comparativement à l'administration du nintédanib seul. Par conséquent, la prudence est requise en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la P-gp (par exemple: le kétoconazole, l'érythromycine ou la cyclosporine) en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au nintédanib. Dans ce cas, la tolérance des patients au nintédanib doit être étroitement surveillée. La survenue d'effets indésirables peut nécessiter l'interruption du traitement par nintédanib, une réduction de dose ou l'arrêt définitif du traitement par Ofev (voir rubrique 4.2).

Les inducteurs puissants de la P-gp (par ex. la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis) peuvent diminuer l'exposition systémique au nintédanib. Il convient d'utiliser une alternative médicamenteuse avec un médicament dénué d'effet inducteur de la P-gp.

Enzymes du cytochrome (CYP)

Le métabolisme du nintédanib ne fait intervenir les voies des CYP que dans une faible mesure. Le nintédanib et ses métabolites, les dérivés glucuronidés BIBF 1202 et le BIBF 1202, n'ont pas eu d'effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes des CYP dans les études précliniques (voir rubrique 5.2). Le risque d'interactions médicamenteuses par effet sur la voie des CYP est donc considéré comme faible.

Contraceptifs hormonaux

L'administration concomitante de nintédanib et de contraceptifs hormonaux par voie orale n'a pas modifié la pharmacocinétique des contraceptifs hormonaux de façon significative (voir rubrique 5.2).

Administration concomitante avec d'autres médicaments

L'administration concomitante de nintédanib et de bosentan n'a pas modifié la pharmacocinétique du nintédanib (voir rubrique 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception

Le nintédanib peut avoir des effets délétères sur le fœtus humain (voir rubrique 5.3). Les femmes en âge de procréer doivent être informées que la grossesse doit être évitée pendant le traitement par Ofev

et que des méthodes de contraception hautement efficaces doivent être utilisées à l'initiation, au cours du traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière prise d'Ofev. Le nintédanib n'a pas d'effet significatif sur la concentration plasmatique de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel (voir rubrique 5.2). L'efficacité des contraceptifs hormonaux par voie orale peut être diminuée en cas de vomissements et/ou de diarrhée ou d'autres troubles modifiant l'absorption digestive. Il doit être recommandé aux femmes qui prennent des contraceptifs hormonaux par voie orale et qui présentent ces troubles, d'utiliser une autre méthode de contraception hautement efficace.

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Ofev chez la femme enceinte, mais les études précliniques effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du nintédanib sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque d'effets délétères sur le fœtus humain n'est pas exclu. Par conséquent, le nintédanib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir rubrique 4.3) et un test de grossesse doit être réalisé avant l'instauration du traitement par Ofev et pendant le traitement si nécessaire.

Les patientes susceptibles de procréer devront informer leur médecin ou leur pharmacien si elles débutent une grossesse lors du traitement par Ofev.

Si une grossesse débute en cours de traitement par Ofev, le traitement doit être arrêté et la patiente doit être informée du risque éventuel encouru pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage du nintédanib et de ses métabolites dans le lait maternel humain.

Les études précliniques ont mis en évidence l'excrétion de petites quantités de nintédanib et de ses métabolites ($\leq 0,5$ % de la dose administrée) dans le lait des rates allaitantes. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il est recommandé de ne pas allaiter au cours du traitement par Ofev.

Fertilité

Les études précliniques conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité des mâles traités par nintédanib (voir rubrique 5.3). Les études de toxicité subchronique et chronique chez le rat, n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité des femelles à un niveau d'exposition systémique comparable à celui obtenu à la dose maximale recommandée chez l'homme de 150 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ofev a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient d'avertir les patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines durant le traitement par Ofev.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Dans les essais cliniques et depuis la mise sur le marché, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'utilisation du nintédanib incluaient la diarrhée, les nausées et les vomissements, les douleurs abdominales, la baisse d'appétit, la perte de poids et l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques.

Pour la conduite à tenir en cas de survenue de certains effets indésirables, voir rubrique 4.4.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau 1 résume les effets indésirables par classes de systèmes d'organes MedDRA (SOC) et par catégorie de fréquence selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence

Classe de systèmes d'organes Terme préférentiel	Fréquence		
	Fibrose pulmonaire idiopathique	Autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif	Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique
Affections hématologiques et du système lymphatique			
Thrombopénie	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Perte de poids	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Baisse d'appétit	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Déshydratation	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections cardiaques			
Infarctus du myocarde	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires			
Saignements (voir rubrique 4.4)	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hypertension artérielle	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Anévrismes et dissections artérielles	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée
Affections gastro-intestinales			
Diarrhée	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Nausées	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Douleurs abdominales	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Vomissements	Fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Pancréatite	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Colite	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Affections hépatobiliaires			
Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse	Peu fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Augmentation des enzymes hépatiques	Très fréquent	Très fréquent	Très fréquent
Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT)	Fréquent	Très fréquent	Fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT)	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Augmentation de la gamma glutamyl transférase (γGT)	Fréquent	Fréquent	Fréquent
Hyperbilirubinémie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée

Augmentation des phosphatases alcalines sanguines	Peu fréquent	Fréquent	Fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			
Éruption cutanée	Fréquent	Fréquent	Peu fréquent
Prurit	Peu fréquent	Peu fréquent	Peu fréquent
Alopécie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires			
Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4)	Fréquence indéterminée	Fréquence indéterminée	Peu fréquent
Protéinurie	Peu fréquent	Peu fréquent	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux			
Céphalée	Fréquent	Fréquent	Fréquent

Description de certains effets indésirables

Diarrhée

Dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1), la diarrhée était l'événement gastro-intestinal le plus fréquemment rapporté. Dans la plupart des cas, l'événement était d'intensité légère à modérée. La diarrhée est apparue au cours des trois premiers mois de traitement chez plus des deux tiers des patients. Chez la plupart des patients, un traitement antidiarrhéique a été instauré avec une réduction de la dose ou une interruption du traitement (voir rubrique 4.4). Une synthèse des événements diarrhéiques rapportés dans les essais cliniques est présentée dans le tableau 2.

Tableau 2 : Diarrhée dans les essais cliniques sur 52 semaines

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarrhée	18,4 %	62,4 %	23,9 %	66,9 %	31,6 %	75,7 %
Diarrhée sévère	0,5 %	3,3 %	0,9 %	2,4 %	1,0 %	4,2 %
Diarrhée ayant entraîné une réduction de la dose d'Ofev	0 %	10,7 %	0,9 %	16,0 %	1,0 %	22,2 %
Diarrhée ayant entraîné l'arrêt d'Ofev	0,2 %	4,4 %	0,3 %	5,7 %	0,3 %	6,9 %

Augmentation des enzymes hépatiques

Dans les essais INPULSIS, des augmentations des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4) ont été rapportées chez respectivement 13,6 % des patients traités par Ofev contre 2,6 % des patients ayant reçu le placebo. Dans l'essai INBUILD, des augmentations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez respectivement 22,6 % des patients traités par Ofev contre 5,7 % des patients ayant reçu le placebo. Dans l'essai SENSCIS, des augmentations des enzymes hépatiques ont été rapportées chez respectivement 13,2 % des patients traités par Ofev contre 3,1 % des patients ayant reçu le placebo. L'augmentation des enzymes hépatiques était réversible et n'était pas associée à des signes cliniques d'atteinte hépatique.

Pour plus d'informations sur les populations particulières, les mesures recommandées et les adaptations posologiques en cas de diarrhée et d'augmentation du taux d'enzymes hépatiques, voir également les rubriques 4.4 et 4.2.

Saignements

Dans les essais cliniques, la fréquence des patients ayant présenté des saignements était légèrement supérieure chez les patients traités par Ofev ou comparable entre les groupes de traitement (10,3 % dans le groupe Ofev contre 7,8 % dans le groupe placebo pour INPULSIS ; 11,1 % dans le groupe Ofev contre 12,7 % dans le groupe placebo pour INBUILD ; 11,1 % dans le groupe Ofev contre 8,3 %

dans le groupe placebo pour SENCIS). L'épistaxis non grave était l'évènement de type saignement le plus fréquemment rapporté. Les saignements graves ont été rapportés avec des fréquences faibles dans les deux groupes de traitement (1,3 % dans le groupe Ofev contre 1,4 % dans le groupe placebo pour INPULSIS ; 0,9 % dans le groupe Ofev contre 1,5 % dans le groupe placebo pour INBUILD ; 1,4 % dans le groupe Ofev contre 0,7 % dans le groupe placebo pour SENCIS).

Les saignements rapportés depuis la mise sur le marché concernant, sans s'y limiter, le tractus gastro-intestinal, l'appareil respiratoire et le système nerveux central ; les saignements du tractus gastro-intestinal étaient les plus fréquents (voir rubrique 4.4).

Protéinurie

Dans les essais cliniques, la fréquence des patients ayant présenté une protéinurie était faible et comparable entre les groupes de traitement (0,8 % dans le groupe Ofev contre 0,5 % dans le groupe placebo pour INPULSIS ; 1,5 % dans le groupe Ofev contre 1,8 % dans le groupe placebo pour INBUILD ; 1,0 % dans le groupe Ofev contre 0,0 % dans le groupe placebo pour SENCIS). Aucun syndrome néphrotique n'a été rapporté dans les essais cliniques. Très peu de cas de protéinuries d'ordre néphrotique, avec ou sans atteinte de la fonction rénale, ont été rapportés depuis la mise sur le marché. L'histologie était, dans certains cas, compatible avec une microangiopathie glomérulaire avec ou sans thrombus rénaux. Les symptômes étaient réversibles après l'arrêt du traitement par Ofev, avec une protéinurie résiduelle dans certains cas. L'interruption du traitement doit être envisagée chez les patients qui développent des signes ou des symptômes de syndrome néphrotique (voir rubrique 4.4).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique du nintédanib. Un surdosage a été rapporté chez deux patients ayant reçu un maximum de 600 mg deux fois par jour pendant une période allant jusqu'à 8 jours au cours des études cliniques en oncologie. Les effets indésirables observés correspondaient au profil de sécurité connu du nintédanib : augmentation des enzymes hépatiques et symptômes gastro-intestinaux. Ces effets indésirables se sont résorbés après arrêt du traitement. Dans les essais INPULSIS, un patient a été exposé accidentellement à une dose de 600 mg par jour pendant 21 jours. Un événement indésirable sans gravité (rhinopharyngite) est survenu et a guéri au cours de la période d'administration de la dose incorrecte, sans apparition d'autres événements signalés. En cas de surdosage, le traitement par nintédanib doit être interrompu et un traitement symptomatique adapté doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de la protéine kinase, Code ATC : L01EX09

Mécanisme d'action

Le nintédanib est une molécule de faible poids moléculaire exerçant un effet inhibiteur sur des tyrosine kinases : au niveau des récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) α et β , des récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) 1-3 et des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) 1-3. En outre, le nintédanib inhibe les kinases Lck (lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase), Lyn (tyrosine-protein kinase lyn), Src (proto-oncogène tyrosine-protein kinase src) et CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor). Le nintédanib se fixe de manière compétitive au site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) de ces kinases et bloque ainsi

les cascades de signalisation intracellulaire, pour lesquelles il a été démontré qu'elles interviennent dans la pathogenèse du remodelage du tissu fibrotique dans les pneumopathies interstitielles.

Effets pharmacodynamiques

Les études *in vitro* menées sur des cellules humaines ont montré que le nintédanib inhibe des processus que l'on suppose impliqués dans l'initiation de la pathogenèse fibrotique, la libération de médiateurs profibrotiques par les cellules monocytaires du sang périphérique et la polarisation des macrophages en macrophages activés. Il a été démontré que le nintédanib inhibe des processus fondamentaux de la fibrose, la prolifération et la migration des fibroblastes ainsi que leur transformation en myofibroblastes actifs, et la sécrétion de matrice extracellulaire. Lors des études menées sur divers modèles animaux de fibrose pulmonaire idiopathique, de sclérodermie systémique/pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérose systémique, de pneumopathie interstitielle diffuse associée à la polyarthrite rhumatoïde et d'autres types de fibrose, le nintédanib a montré une activité anti-inflammatoire et antifibrotique au niveau des poumons, de la peau, du cœur, des reins et du foie. Le nintédanib présente également une activité vasculaire. Il réduit l'apoptose des cellules endothéliales microvasculaires dermiques et atténue le remodelage vasculaire pulmonaire en réduisant la prolifération des cellules des muscles lisses vasculaires, l'épaisseur de la paroi des vaisseaux pulmonaires et le pourcentage de vaisseaux pulmonaires obstrués.

Efficacité et sécurité cliniques

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

L'efficacité clinique du nintédanib a été étudiée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique dans deux études de phase III de schéma identique, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo (INPULSIS-1 (1199.32) et INPULSIS-2 (1199.34)). Les patients, qui présentaient une CVF < 50 % de la valeur prédite ou une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO, corrigée selon l'hémoglobine) < 30 % de la valeur prédite, n'ont pas été inclus dans les essais. Les patients ont été randomisés selon un rapport 3:2 pour recevoir un traitement par Ofev 150 mg ou par placebo deux fois par jour pendant 52 semaines.

Le critère de jugement principal était le taux annuel de déclin de la capacité vitale forcée (CVF). Les critères de jugement secondaires étaient la variation du score total du questionnaire Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) à 52 semaines par rapport à la valeur initiale et le délai de survenue de la première exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Taux annuel de déclin de la CVF

Le taux annuel de déclin de la CVF (en ml) était significativement diminué chez les patients recevant le nintédanib par rapport aux patients recevant le placebo. L'effet du traitement était concordant entre les deux essais. Voir le tableau 3 pour les résultats individuels et groupés des études.

Tableau 3 : Taux annuel de déclin de la CVF (ml) pour les essais INPULSIS-1 et INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	204	309	219	329	423	638
Taux ¹ (ET) de déclin sur 52 semaines	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Comparaison vs placebo						
Différence ¹		125,3		93,7		109,9
IC 95 %		(77,7 ; 172,8)		(44,8 ; 142,7)		(75,9 ; 144,0)
Valeur p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

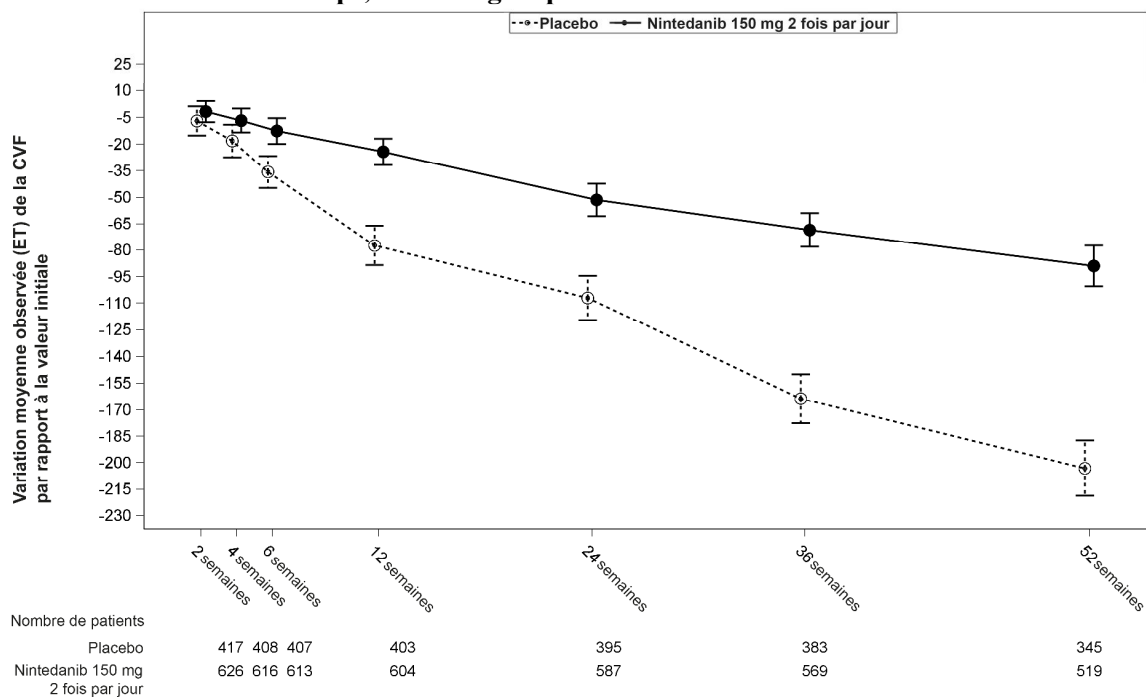
¹ Estimé sur la base d'un modèle de régression à coefficient aléatoire. ET = Erreur Type

IC : intervalle de confiance

Dans une analyse de sensibilité ayant imputé les données manquantes à la 52^{ème} semaine par la valeur du déclin de la CVF mesuré dans le groupe placebo, la différence ajustée du taux annuel de déclin entre le nintédanib et le placebo était de 113,9 ml/an (IC 95 % 69,2 ; 158,5) dans INPULSIS-1 et de 83,3 ml/an (IC 95 % 37,6 ; 129,0) dans INPULSIS-2.

Voir la figure 1 pour l'évolution dans le temps de la CVF par rapport aux valeurs initiales au cours du temps pour les deux groupes de traitement, à partir des données issues de l'analyse groupée des études INPULSIS-1 et INPULSIS-2.

Figure 1 : Variation moyenne observée (ET) de la CVF par rapport à la valeur initiale (ml) dans le temps, données groupées des études INPULSIS-1 et INPULSIS-2



Analyse des répondeurs en termes de CVF

Dans les deux essais INPULSIS, la proportion de répondeurs en termes de CVF, définis comme les patients présentant un déclin absolu de la CVF (exprimée en % de la valeur prédite) ne dépassant pas 5 % (seuil indicateur d'un risque accru de mortalité dans la fibrose pulmonaire idiopathique), était significativement plus élevée dans le groupe nintédanib que dans le groupe placebo. Des résultats similaires ont été observés dans des analyses utilisant un seuil plus conservateur de 10 %. Voir le tableau 4 pour les résultats individuels et groupés à partir des deux études.

Tableau 4 : Proportion de répondeurs en termes de CVF à 52 semaines pour les essais INPULSIS-1 et INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	204	309	219	329	423	638
Seuil de 5 %						
Nombre (%) de répondeurs en termes de CVF ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparaison vs placebo						
Odds ratio		1,85		1,79		1,84
IC 95 %		(1,28 ; 2,66)		(1,26 ; 2,55)		(1,43 ; 2,36)
Valeur p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
Seuil de 10 %						
Nombre (%) de répondeurs en termes de CVF ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparaison vs placebo						
Odds ratio		1,91		1,29		1,58
IC 95 %		(1,32 ; 2,79)		(0,89 ; 1,86)		(1,21 ; 2,05)
Valeur p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Les patients répondeurs sont ceux qui n'ont pas de déclin absolu supérieur à 5 % ou supérieur à 10 % de la CVF (exprimé en % de la valeur prédite), selon le seuil, et avec une évaluation de la CVF à 52 semaines.

² Basé sur une régression logistique.

Délai jusqu'à progression (≥ 10 % de déclin absolu de la CVF ou décès)

Dans les deux essais INPULSIS, le risque de progression de la maladie était réduit de manière statistiquement significative chez les patients traités par nintédanib par rapport au placebo. Dans l'analyse groupée, le risque relatif (hazard ratio) était de 0,60, indiquant une réduction de 40 % du risque de progression de la maladie chez les patients traités par nintédanib par rapport au placebo.

Tableau 5 : Fréquence de patients avec un déclin de la CVF ≥ 10 % ou patients décédés au cours des 52 semaines et délai jusqu'à progression de la maladie dans les essais INPULSIS-1, INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients à risque	204	309	219	329	423	638
Patients avec événements, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparaison vs placebo ¹						
Valeur p ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Hazard ratio ³		0,53		0,67		0,60
IC 95 %		(0,39 ; 0,72)		(0,51 ; 0,89)		(0,49 ; 0,74)

¹ A partir des données recueillies jusqu'à 372 jours (52 semaines \pm 7 jours).

² Test du log-rank.

³ Modèle de régression de Cox.

Variation du score total SGRQ à la semaine 52 par rapport à la valeur à l'inclusion:

Dans l'analyse groupée des essais INPULSIS, le score SGRQ à l'inclusion était de 39,51 dans le groupe nintédanib et de 39,58 dans le groupe placebo. La variation moyenne de SGRQ estimée à la semaine 52 par rapport à la valeur à l'inclusion était plus faible dans le groupe nintédanib (3,53) que dans le groupe placebo (4,96), avec une différence entre les groupes de traitement de -1,43 (IC 95 % : -3,09 ; 0,23 ; p = 0,0923). D'une manière générale, l'effet du nintédanib sur la qualité de vie liée à la santé telle que mesurée par le score total SGRQ est modeste, indiquant moins d'aggravation qu'avec le placebo.

Délai de survenue de la première exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique

Dans l'analyse groupée des essais INPULSIS, un risque numériquement inférieur de survenue de la première exacerbation aiguë a été observé chez les patients recevant le nintédanib par rapport au placebo. Voir le tableau 6 pour les résultats individuels et groupés des deux études.

Tableau 6 : Fréquence de patients présentant au moins une exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique au cours des 52 semaines et délai de survenue de la première exacerbation évalué à partir des événements rapportés par l'investigateur dans les essais INPULSIS-1, INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients à risque	204	309	219	329	423	638
Patients avec événements, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparaison vs placebo ¹						
Valeur p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Hazard ratio ³		1,15		0,38		0,64
IC 95 %		(0,54 ; 2,42)		(0,19 ; 0,77)		(0,39 ; 1,05)

¹ A partir des données recueillies jusqu'à 372 jours (52 semaines ± 7 jours).

² Test du log-rank.

³ Modèle de régression de Cox.

Dans une analyse de sensibilité préspecifiée, la fréquence de patients présentant au moins 1 exacerbation de la fibrose pulmonaire idiopathique au cours des 52 semaines était plus faible dans le groupe nintédanib (1,9 % des patients) que dans le groupe placebo (5,7 % des patients). Le risque relatif (hazard ratio) de survenue des exacerbations estimée à partir des données groupées des 2 essais était de 0,32 (IC à 95 % 0,16 ; 0,65 ; p = 0,0010).

Analyse de la survie

Dans l'analyse groupée prédéfinie des données de survie issues des essais INPULSIS, le taux de mortalité globale au cours des 52 semaines était inférieur dans le groupe nintédanib (5,5 %) comparativement au groupe placebo (7,8 %). L'analyse du délai de survenue du décès a conduit à un risque relatif (hazard ratio) de 0,70 (IC à 95 % 0,43 ; 1,12 ; p = 0,1399). Les résultats de tous les critères de jugement liés à la survie (tels que la mortalité pendant le traitement et la mortalité de cause respiratoire) ont montré de la même façon une différence numérique en faveur du nintédanib.

Tableau 7 : Mortalité toutes causes confondues sur 52 semaines dans les essais INPULSIS-1 et INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients à risque	204	309	219	329	423	638
Patients avec événements, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparaison vs placebo ¹						
Valeur p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Hazard ratio ³		0,63		0,74		0,70
IC 95 %		(0,29 ; 1,36)		(0,40 ; 1,35)		(0,43 ; 1,12)

¹ A partir des données recueillies jusqu'à 372 jours (52 semaines + 7 jours de marge).

² Test du log-rank.

³ Modèle de régression de Cox.

Traitement à long terme par Ofev chez des patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique (INPULSIS-ON)

Un essai d'extension conduit en ouvert a évalué Ofev chez 734 patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique. Les patients ayant terminé la période de traitement de 52 semaines dans le cadre d'un des essais INPULSIS ont reçu un traitement par Ofev en ouvert dans l'essai d'extension INPULSIS-ON. La durée médiane d'exposition chez les patients traités par Ofev dans les essais INPULSIS et INPULSIS-ON était de 44,7 mois (valeurs extrêmes : 11,9 – 68,3). Les critères d'efficacité exploratoires comprenaient le taux annuel de déclin de la CVF évalué sur 192 semaines. Celui-ci était de -135,1 (5,8) mL/an chez l'ensemble des patients traités, ce qui était cohérent avec le taux annuel de déclin de la CVF observé chez les patients traités par Ofev dans les essais de phase III INPULSIS (-113,6 mL/an). Les événements indésirables observés avec Ofev dans l'essai INPULSIS-ON étaient cohérents avec ceux observés dans les essais de phase III INPULSIS.

Patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique avec atteinte avancée de la fonction pulmonaire (INSTAGE)

INSTAGE était un essai international, multicentrique, prospectif, randomisé, en double aveugle, en groupes parallèles mené chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique présentant une atteinte avancée de la fonction pulmonaire (DLCO ≤ 35 % de la valeur prédite) pendant 24 semaines. Cent trente-six patients ont été traités par Ofev en monothérapie. L'analyse du critère de jugement principal a mis en évidence une réduction du score total du questionnaire Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) de 0,77 unité à la semaine 12, sur la base d'une variation moyenne ajustée par rapport à la valeur à l'inclusion. Une comparaison *post hoc* a mis en évidence chez ces patients un déclin de la CVF comparable à celui observé chez les patients des essais de phase III INPULSIS traités par Ofev qui étaient à un stade moins avancé de la maladie.

Le profil de sécurité et de tolérance d'Ofev chez les patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique avec atteinte avancée de la fonction pulmonaire était comparable à celui observé lors des essais INPULSIS de phase III.

Données complémentaires issues de l'étude de phase IV INJOURNEY associant Ofev 150 mg deux fois par jour et la pirfénidone

L'administration concomitante de nintédanib et de pirfénidone a été étudiée au cours d'un essai exploratoire, en ouvert, randomisé. L'administration de 150 mg de nintédanib deux fois par jour associé à la pirfénidone (augmentation progressive de dose jusqu'à 801 mg trois fois par jour) était comparée à l'administration de nintédanib 150 mg deux fois par jour seul chez un total de 105 patients randomisés pendant 12 semaines. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients présentant des événements indésirables gastro-intestinaux entre le début de l'essai et la semaine 12.

Les événements gastro-intestinaux étaient fréquents et correspondaient au profil de sécurité connu de chaque composant. La diarrhée, les nausées et les vomissements étaient les événements indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par l'ajout de pirfénidone au nintédanib comparativement au traitement par nintédanib seul.

Les variations moyennes absolues (ET) de la CVF à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales étaient de -13,3 (17,4) ml chez les patients traités par nintédanib avec ajout de pirfénidone (n = 48), comparé à -40,9 (31,4) ml chez les patients traités par nintédanib seul (n = 44).

Autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif

L'efficacité clinique d'Ofev a été étudiée chez des patients atteints d'autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype dans le cadre d'un essai de phase III randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo (INBUILD). Les patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique ont été exclus. Les patients ayant un diagnostic clinique de pneumopathie interstitielle diffuse fibrosante chronique étaient sélectionnés s'ils présentaient une fibrose significative (plus de 10 % de lésions fibrotiques) à la tomographie à haute résolution (TDM-HR) ainsi que des signes cliniques de progression (définie comme un déclin de la CVF ≥ 10 %, un déclin de la CVF ≥ 5 % et < 10 % avec aggravation des symptômes ou à l'imagerie, ou une aggravation des symptômes et une aggravation à l'imagerie, au cours des 24 mois précédant la sélection). Les patients devaient présenter une CVF ≥ 45 % de la valeur prédite et une DLCO comprise entre 30 % et < 80 % de la valeur prédite. Les patients devaient avoir présenté une progression malgré une prise en charge appropriée en pratique clinique de leur pneumopathie interstitielle diffuse.

Au total, 663 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir Ofev 150 mg deux fois par jour ou le placebo pendant au moins 52 semaines. L'exposition médiane à Ofev sur toute la durée de l'essai était de 17,4 mois, et l'exposition moyenne sur toute la durée de l'essai était de 15,6 mois. La randomisation était stratifiée sur l'aspect de la fibrose sur les images de la TDM-HR évaluée par lecture centralisée. 412 patients avec un aspect de fibrose de type pneumopathie interstitielle commune (PIC) à la TDM-HR, et 251 patients avec d'autres aspects de fibroses à la TDM-HR ont été randomisés. Deux populations d'analyse principale ont été définies pour cet essai : l'ensemble des patients (la population globale) et les patients avec un aspect de fibrose de type PIC à la TDM-HR. Les patients avec d'autres aspects de fibrose à la TDM-HR constituaient la population dite « complémentaire ».

Le critère de jugement principal était le taux annuel de déclin de la CVF (en mL) sur 52 semaines. Les principaux critères secondaires étaient la variation absolue du score total au questionnaire King's Brief Interstitial Lung Disease (K-BILD) à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale, le délai de survenue de la première exacerbation aiguë de la pneumopathie interstitielle diffuse ou du décès sur 52 semaines, et le délai de survenue du décès sur 52 semaines.

L'âge moyen des patients (déviations standard [DS, min-max]) était de 65,8 ans (9,8, 27-87), et la CVF moyenne en % de la valeur prédite était de 69,0 % (15,6, 42-137). Les diagnostics cliniques sous-jacents de pneumopathie interstitielle diffuse dans les groupes représentés dans l'essai étaient : pneumopathie d'hypersensibilité (26,1 %), pneumopathies interstitielles diffuses auto-immunes (25,6 %), pneumopathie interstitielle non spécifique idiopathique (18,9 %), pneumopathie interstitielle idiopathique inclassable (17,2 %) et autres pneumopathies interstitielles diffuses (12,2 %).

L'essai INBUILD n'était pas conçu ni doté d'une puissance suffisante pour apporter la preuve d'un bénéfice du nintédanib dans les sous-groupes de diagnostics spécifiques. Les effets observés étaient homogènes dans les sous-groupes en fonction des diagnostics de pneumopathie interstitielle diffuse. Les données d'utilisation du nintédanib pour le traitement des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes progressives très rares sont limitées.

Taux annuel de déclin de la CVF

Le taux annuel de déclin de la CVF (en mL) sur 52 semaines était significativement diminué de 107,0 mL chez les patients recevant Ofev par rapport aux patients recevant le placebo (tableau 8), ce qui correspond à un effet relatif du traitement de 57,0 %.

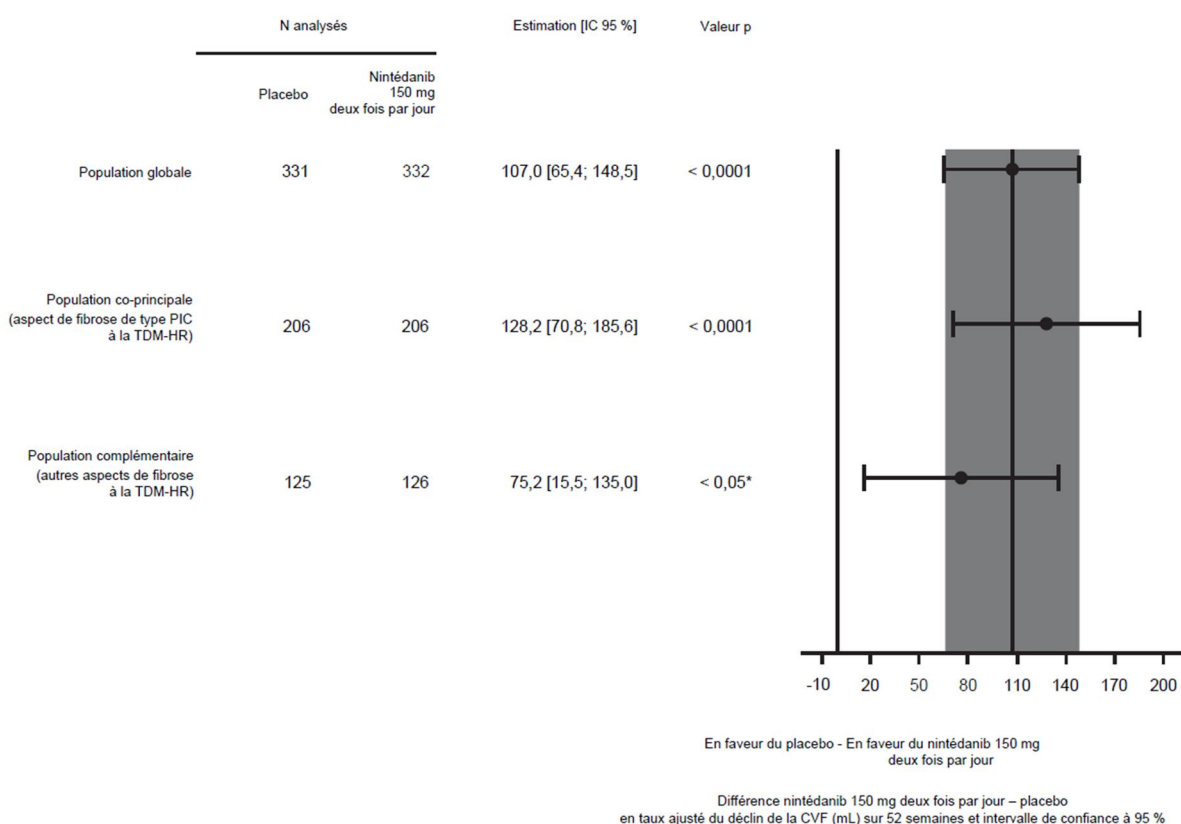
Tableau 8 : Taux annuel de déclin de la CVF (mL) sur 52 semaines

	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	331	332
Taux ¹ (ET) de déclin sur 52 semaines	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Comparaison vs placebo		
Différence ¹		107,0
IC 95 %		(65,4, 148,5)
Valeur p		< 0,0001

¹D'après un modèle de régression à coefficients aléatoires avec le traitement et l'aspect à la TDM-HR comme effets fixes catégoriels, et le temps et la valeur de CVF initiale [mL] comme effets fixes continus, et incluant les interactions traitement/temps et valeur à l'inclusion/temps.

Des résultats similaires ont été observés dans la population d'analyse principale de patients avec un aspect de fibrose de type PIC à la TDM-HR. L'effet du traitement était homogène dans la population complémentaire composée de patients avec d'autres aspects de fibrose à la TDM-HR (valeur p de l'interaction : 0,2268 ; figure 2).

Figure 2 : Forest plot du taux annuel de déclin de la CVF (mL) sur 52 semaines selon les populations de patients

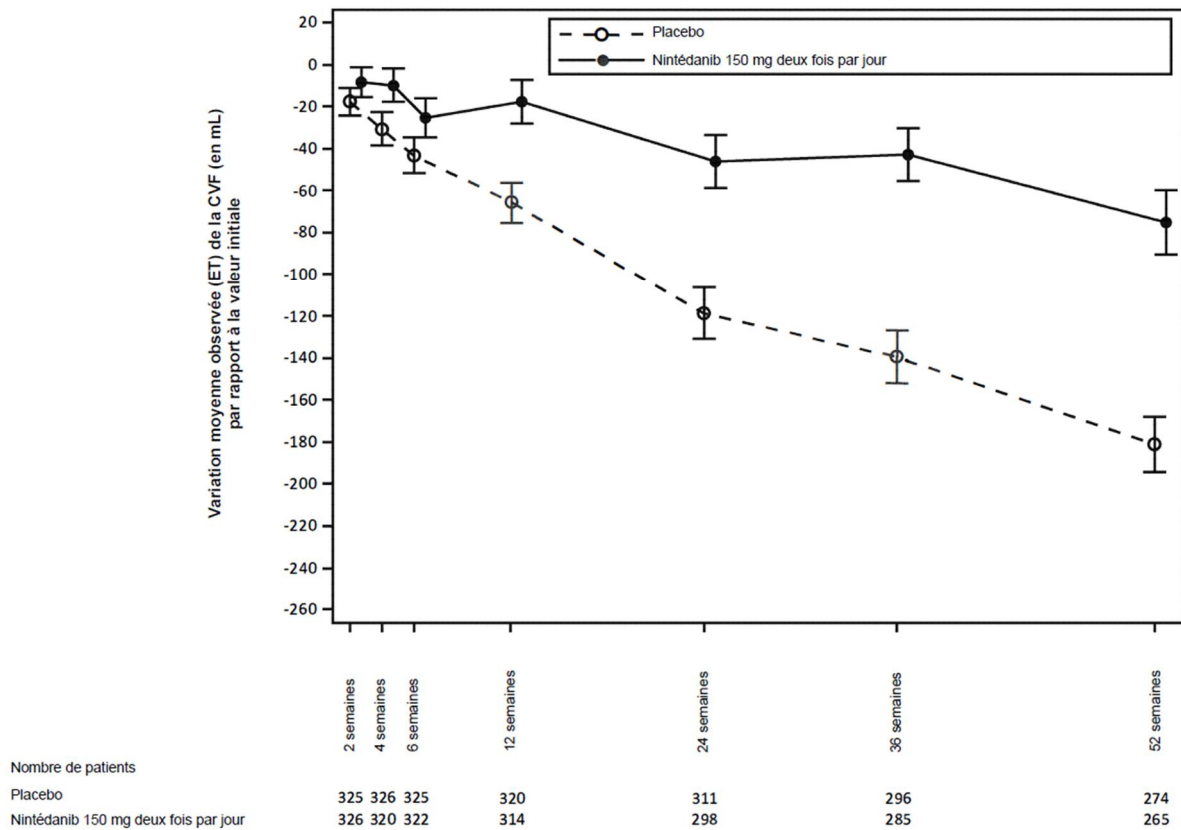


Les résultats concernant l'effet d'Ofev sur la réduction du taux annuel de déclin de la CVF ont été confirmés par toutes les analyses de sensibilité préspecifiées, et des résultats homogènes ont été

observés dans les sous-groupes d'efficacité prédéfinis : sexe, groupe d'âge, origine ethnique, valeur initiale de la CVF en % de la valeur prédite et diagnostic initial de la pneumopathie interstitielle diffuse sous-jacente au sein des groupes.

La figure 3 présente l'évolution de la variation de la CVF dans le temps par rapport à la valeur initiale, dans les groupes de traitement.

Figure 3 : Variation moyenne observée (ET) de la CVF par rapport à la valeur initiale (mL) sur 52 semaines



Par ailleurs, les effets favorables d'Ofev ont été observés sur la variation absolue moyenne ajustée de la CVF en % de la valeur prédite à 52 semaines par rapport à la valeur initiale. La variation absolue moyenne ajustée entre la valeur initiale et la semaine 52 était inférieure dans le groupe nintédanib (-2,62 %) par rapport au groupe placebo (-5,86 %). La différence moyenne ajustée entre les groupes de traitement était de 3,24 (IC à 95 % : 2,09, 4,40, valeur p nominale < 0,0001).

Analyse des répondeurs en termes de CVF

La proportion de répondeurs en termes de CVF, définis par les patients ayant présenté un déclin relatif de la CVF en % de la valeur prédite $\leq 5\%$, était supérieure dans le groupe Ofev comparé au groupe placebo. Des résultats similaires ont été observés dans les analyses réalisées avec un seuil de 10 % (tableau 9).

Tableau 9 : Proportion de répondeurs en termes de CVF à 52 semaines dans l'essai INBUILD

	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	331	332
Seuil de 5 %		
Nombre (%) de répondeurs en termes de CVF ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Comparaison vs placebo		
Odds ratio ²		2,01
IC 95 %		(1,46, 2,76)
Valeur p nominale		< 0,0001
Seuil de 10 %		
Nombre (%) de répondeurs en termes de CVF ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Comparaison vs placebo		
Odds ratio ²		1,42
IC 95 %		(1,04, 1,94)
Valeur p nominale		0,0268

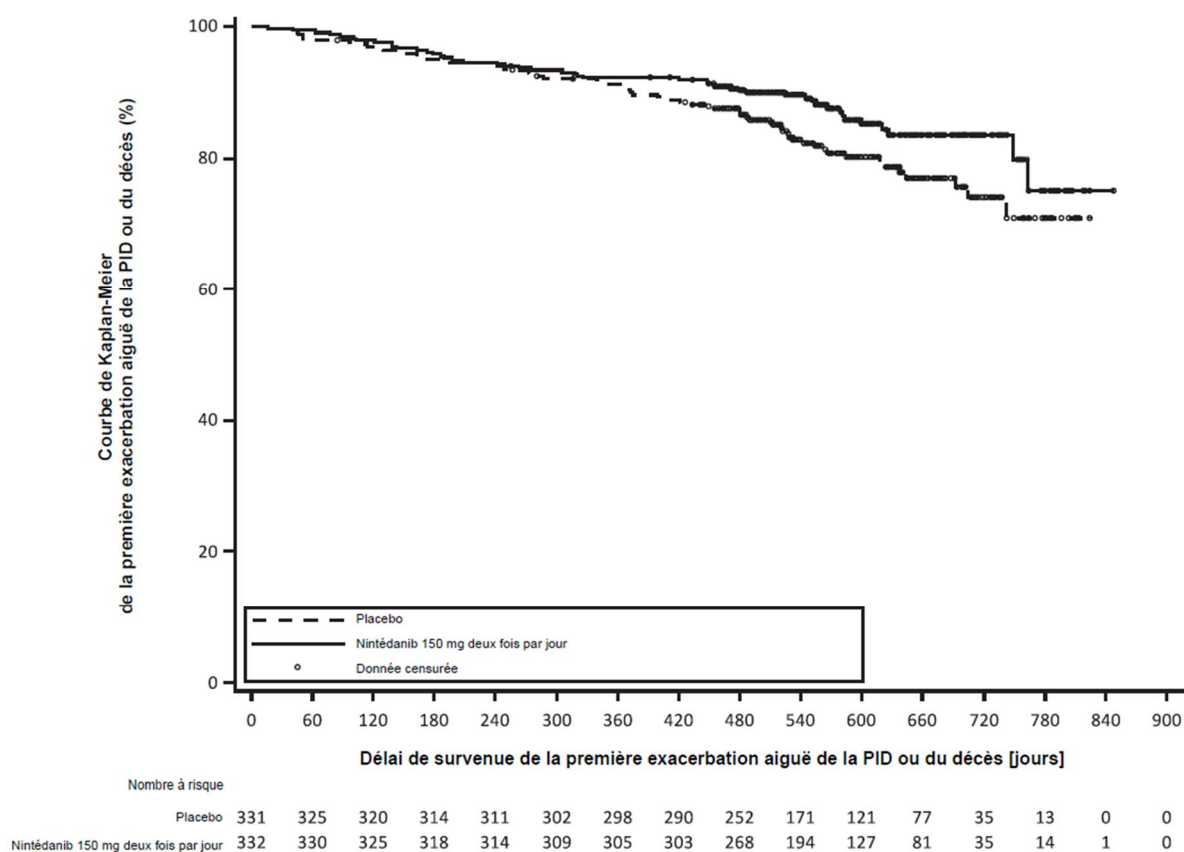
¹Les patients répondeurs sont ceux n'ayant pas présenté de déclin relatif supérieur à 5 % ou supérieur à 10 % de la CVF en % de la valeur prédite, en fonction du seuil de déclin, et dont la CVF a été évaluée à 52 semaines (les patients dont les données étaient manquantes à la semaine 52 ont été considérés comme des non-répondeurs).

²Basé sur un modèle de régression logistique avec la valeur initiale de la CVF en % de la valeur prédite comme covariable continue, et l'aspect à la TDM-HR comme covariable binaire.

Délai de survenue de la première exacerbation aiguë de la pneumopathie interstitielle diffuse ou du décès

Sur toute la durée de l'essai, la proportion de patients ayant présenté au moins un événement de première exacerbation aiguë de la pneumopathie interstitielle diffuse ou décédés était de 13,9 % dans le groupe Ofev contre 19,6 % dans le groupe placebo. Le hazard ratio était de 0,67 (IC à 95 % : 0,46 , 0,98 ; valeur nominale de p = 0,0387), indiquant une réduction de 33 % du risque de première exacerbation aiguë de la pneumopathie interstitielle diffuse ou de décès chez les patients recevant Ofev comparé au placebo (figure 4).

Figure 4 : Courbe de Kaplan-Meier du délai de survenue de la première exacerbation aiguë de la pneumopathie interstitielle diffuse ou du décès sur toute la durée de l'essai



Analyse de la survie

Le risque de décès était inférieur dans le groupe Ofev comparé au groupe placebo. Le hazard ratio était de 0,78 (IC à 95 % : 0,50, 1,21 ; valeur nominale de $p = 0,2594$), indiquant une réduction de 22 % du risque de décès chez les patients recevant Ofev comparé au placebo.

Délai de survenue d'une progression (déclin absolu ≥ 10 % de la CVF en % de la valeur prédite) ou du décès

Dans l'essai INBUILD, le risque de progression (déclin absolu ≥ 10 % de la CVF exprimée en % de la valeur prédite) ou de décès était réduit chez les patients traités par Ofev. La proportion de patients ayant présenté un événement était de 40,4 % dans le groupe Ofev contre 54,7 % dans le groupe placebo. Le hazard ratio était de 0,66 (IC à 95 % : 0,53, 0,83 ; $p = 0,0003$), indiquant une réduction de 34 % du risque de progression (déclin absolu ≥ 10 % de la CVF exprimée en % de la valeur prédite) ou de décès chez les patients recevant Ofev comparé au placebo.

Qualité de vie

La variation moyenne ajustée du score total K-BILD à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale était de -0,79 unité dans le groupe placebo et de 0,55 dans le groupe Ofev. La différence entre les groupes de traitement était de 1,34 (IC à 95 % : -0,31, 2,98 ; valeur nominale de $p = 0,1115$).

La variation absolue moyenne ajustée du score du domaine « dyspnée » du questionnaire L-PF (Living with Pulmonary Fibrosis) à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale était de 4,28 dans le groupe Ofev contre 7,81 dans le groupe placebo. La différence moyenne ajustée entre les groupes était de -3,53 en faveur d'Ofev (IC à 95 % : -6,14 ; -0,92 ; valeur nominale de $p = 0,0081$). La variation absolue moyenne ajustée du score du domaine « toux » du questionnaire L-PF à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale était de -1,84 dans le groupe Ofev contre 4,25 dans le groupe placebo. La différence moyenne ajustée entre les groupes était de -6,09 en faveur d'Ofev (IC à 95 % : -9,65, -2,53 ; valeur nominale de $p = 0,0008$).

Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS)

L'efficacité clinique d'Ofev a été étudiée chez des patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique dans le cadre d'un essai de phase III en double aveugle, randomisé, contrôlé contre placebo (SENSCIS). Le diagnostic de pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique reposait sur les critères de classification American College of Rheumatology/ European League Against Rheumatism de 2013 pour la sclérodermie systémique, et sur une tomodensitométrie haute résolution (TDM-HR) du thorax réalisée dans les 12 mois précédents. Au total, 580 patients ont été randomisés selon un rapport 1:1 pour recevoir 150 mg d'Ofev deux fois par jour ou le placebo pendant au moins 52 semaines, et 576 d'entre eux ont été traités. La randomisation était stratifiée sur le statut ATA (anticorps antitopoisomérase). Les patients ont reçu le traitement en aveugle jusqu'à 100 semaines (exposition médiane à Ofev : 15,4 mois ; exposition moyenne à Ofev : 14,5 mois).

Le critère de jugement principal était le taux annuel de déclin de la capacité vitale forcée (CVF) sur 52 semaines. Les principaux critères de jugement secondaires étaient la variation absolue du score de Rodnan modifié (mRSS) à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale, et la variation absolue du score total au questionnaire Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) à 52 semaines par rapport à la valeur initiale.

La population de l'essai était composée de 75,2 % de femmes. L'âge moyen (déviation standard [DS, min-max]) était de 54,0 (12,2, 20-79) ans. Dans l'ensemble, 51,9 % des patients présentaient une sclérodermie systémique cutanée diffuse et 48,1 % une sclérodermie cutanée limitée. Le délai moyen (DS) depuis l'apparition du premier symptôme non Raynaud était de 3,49 (1,7) ans. À l'inclusion, 49,0 % des patients recevaient un traitement stable par mycophénolate (mycophénolate mofétil [46,5 %], mycophénolate sodique [1,9 %] ou acide mycophénolique [0,5 %]). Le profil de sécurité était comparable chez les patients recevant et ne recevant pas de mycophénolate à l'inclusion.

Taux annuel de déclin de la CVF

Le taux annuel de déclin de la CVF (en mL) sur 52 semaines était significativement diminué (de 41,0 mL) chez les patients recevant Ofev par rapport aux patients recevant le placebo (tableau 10), ce qui correspond à un effet thérapeutique relatif de 43,8 %.

Tableau 10 : Taux annuel de déclin de la CVF (mL) sur 52 semaines

	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	288	287
Taux ¹ (ET) de déclin sur 52 semaines	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Comparaison vs placebo		
Différence ¹		41,0
IC 95 %		(2,9, 79,0)
Valeur p		< 0,05

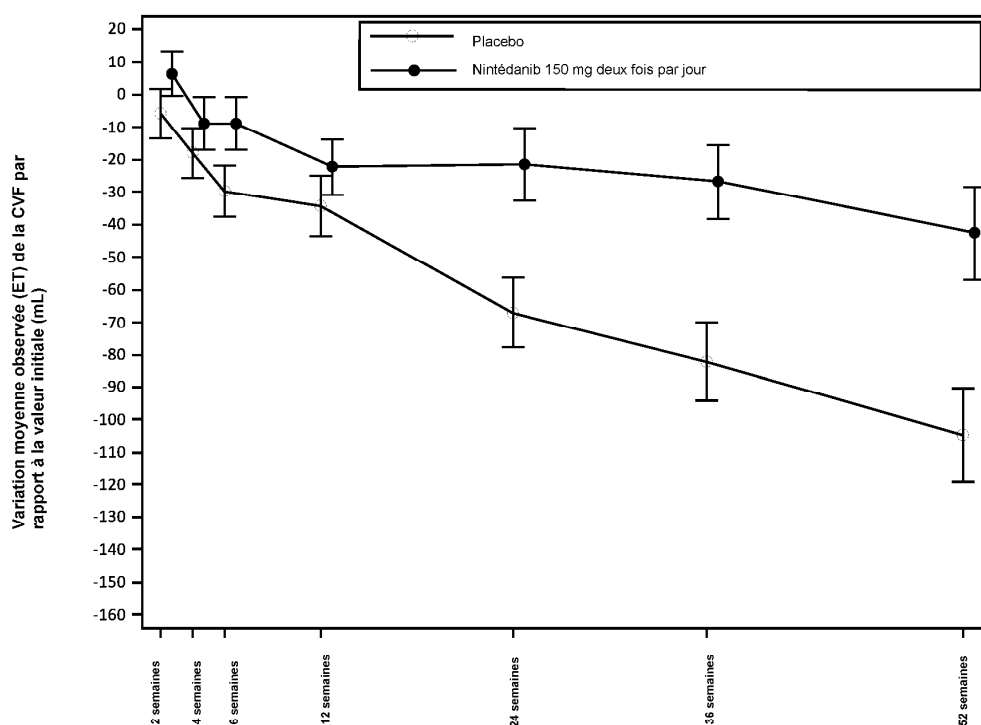
¹D'après un modèle de régression à coefficients aléatoires avec le traitement, le statut ATA et le sexe comme effets fixes catégoriels, et le temps, la valeur de CVF initiale [mL], l'âge et la taille comme effets fixes continus, et incluant les interactions traitement/temps et valeur à l'inclusion/temps. Un effet aléatoire était inclus pour l'intercept spécifique au patient et le temps. Les erreurs intra-individuelles ont été modélisées au moyen d'une matrice de variance-covariance non structurée. La variabilité interindividuelle a été modélisée au moyen d'une matrice de variance-covariance avec composantes de variance.

L'effet d'Ofev en termes de réduction du taux annuel de déclin de la CVF était comparable dans toutes les analyses de sensibilité prédéfinies, et aucune hétérogénéité n'a été observée dans les sous-groupes prédéfinis (p. ex., en fonction de l'âge, du sexe et de l'utilisation de mycophénolate).

En outre, des effets similaires ont été observés sur d'autres critères d'évaluation liés à la fonction pulmonaire, tels que la variation absolue de la CVF à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale (figure 5 et tableau 11) et le taux de déclin de la CVF en % de la valeur prédite sur 52 semaines (tableau 12), confirmant les effets d'Ofev sur le ralentissement de la progression de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique. Par ailleurs, le nombre de patients ayant présenté un déclin absolu de la CVF > 5 % de la valeur prédite était inférieur dans le groupe Ofev (20,6 % dans le groupe Ofev contre 28,5 % dans le groupe placebo, OR = 0,65, p = 0,0287). Le nombre de patients ayant présenté un déclin relatif de la CVF en mL > 10 % était comparable dans les deux groupes (16,7 % dans le groupe Ofev contre 18,1 % dans le groupe placebo, OR = 0,91, p = 0,6842). Dans ces analyses, les valeurs de CVF manquantes à 52 semaines étaient imputées par la valeur la plus basse relevée chez le patient au cours du traitement.

Une analyse exploratoire des données allant jusqu'à 100 semaines (durée maximale du traitement dans SENSICIS) a suggéré que l'effet thérapeutique d'Ofev en termes de ralentissement de la progression de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodémie systémique persistait au-delà de 52 semaines.

Figure 5 : Variation moyenne observée (ET) de la CVF par rapport à la valeur initiale (mL) sur 52 semaines



Nombre de patients	2 semaines	4 semaines	6 semaines	12 semaines	24 semaines	36 semaines	52 semaines
Placebo	283	281	280	283	280	268	257
Nintédanib 150 mg deux fois par jour	283	281	273	278	265	262	241

Tableau 11 : Variation absolue de la CVF à 52 semaines par rapport à la valeur initiale (mL)

	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	288	288
Valeur initiale moyenne (DS)	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Variation moyenne ¹ (ET) à 52 semaines par rapport à la valeur initiale	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Comparaison vs placebo		
Moyenne ¹		46,4
IC 95 %		(8,1, 84,7)
Valeur p		< 0,05

¹D'après un modèle mixte pour mesures répétées (MMRM) avec le statut ATA, la visite, l'interaction traitement/visite, l'interaction valeur initiale/visite, l'âge, le sexe et la taille comme effets fixes catégoriels. La visite constituait la mesure répétée. Les erreurs intra-individuelles ont été modélisées au moyen d'une matrice de variance-covariance non structurée. La moyenne ajustée a été calculée en tenant compte de l'ensemble des patients analysés dans le modèle (et pas uniquement des patients pour lesquels une valeur initiale et une mesure à la semaine 52 étaient disponibles).

Tableau 12 : Taux annuel de déclin de la CVF (en % de la valeur prédite) sur 52 semaines

	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	288	287
Taux ¹ (ET) de déclin sur 52 semaines	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Comparaison vs placebo		
Différence ¹		1,15
IC 95 %		(0,09, 2,21)
Valeur p		< 0,05

¹D'après un modèle de régression à coefficients aléatoires avec le traitement et le statut ATA comme effets fixes catégoriels, et le temps, la valeur de CVF initiale (% de la valeur prédite) comme effets fixes continus, et incluant les interactions traitement/temps et valeur à l'inclusion/temps. Un effet aléatoire était inclus pour l'intercept spécifique au patient et le temps. Les erreurs intra-individuelles ont été modélisées au moyen d'une matrice de variance-covariance non structurée. La variabilité interindividuelle a été modélisée au moyen d'une matrice de variance-covariance avec composantes de variance.

Variation du score mRSS à la semaine 52 par rapport à la valeur à l'inclusion

La variation absolue moyenne ajustée du score mRSS à la semaine 52 par rapport à l'inclusion était comparable dans le groupe Ofev (-2,17 (IC à 95 % : -2,69, -1,65)) et le groupe placebo (-1,96 (IC à 95 % : -2,48, -1,45)). La différence moyenne ajustée entre les groupes de traitement était de -0,21 (IC à 95 % : -0,94, 0,53 ; p = 0,5785).

Variation du score total SGRO à la semaine 52 par rapport à la valeur à l'inclusion

La variation absolue moyenne ajustée du score total SGRO à la semaine 52 par rapport à l'inclusion était comparable dans le groupe Ofev (0,81 (IC à 95 % : -0,92, 2,55)) et le groupe placebo (-0,88 (IC à 95 % : -2,58, 0,82)). La différence moyenne ajustée entre les groupes de traitement était de 1,69 (IC à 95 % : -0,73, 4,12 ; p = 0,1711).

Analyse de la survie

Tout au long de l'essai, la mortalité était comparable dans le groupe Ofev (N = 10 ; 3,5 %) et le groupe placebo (N = 9 ; 3,1 %). L'analyse du délai de survenue du décès sur toute la durée de l'essai a abouti à un risque relatif (hazard ratio) de 1,16 (IC à 95 % : 0,47, 2,84 ; p = 0,7535).

Intervalle QT

Dans une étude menée chez des patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires, des mesures de QT/QTc ont été enregistrées et ont montré que l'administration par voie orale d'une dose unique de nintédanib 200 mg et de plusieurs doses de nintédanib 200 mg administrées par voie orale deux fois par jour pendant 15 jours n'ont pas prolongé l'intervalle QTcF.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ofev dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la fibrose pulmonaire idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de nintédanib en capsule molle de gélatine entre 0,5 à 8 h après une prise alimentaire, les concentrations plasmatiques maximales de nintédanib ont été atteintes en environ 2 à 4 h. La biodisponibilité absolue d'une dose de 100 mg était de 4,69 % (IC 90 % : 3,615 - 6,078) chez des volontaires sains. L'absorption et la biodisponibilité sont réduites par les effets de transporteur et un métabolisme de premier passage important. L'augmentation de l'exposition systémique était proportionnelle à la dose avec les posologies comprises entre 50 et 450 mg une fois par jour et entre 150 et 300 mg deux fois par jour. L'état d'équilibre a été atteint au plus tard après une semaine d'administration.

Après une prise alimentaire, l'exposition au nintédanib était augmentée d'environ 20 % comparée à son administration à jeun (IC : 95,3 - 152,5 %) et l'absorption était retardée (t_{max} médian à jeun : 2,00 h ; alimenté : 3,98 h).

Distribution

Le nintédanib a une cinétique d'élimination au moins bi-phasique. Après perfusion intraveineuse, le volume de distribution observé était important (V_{ss} : 1 050 l, CV : 45,0 %).

In vitro, la liaison du nintédanib aux protéines plasmatiques humaines était élevée, avec une fraction liée de 97,8 %. L'albumine sérique est considérée comme étant la principale protéine de liaison. Le nintédanib est préférentiellement distribué dans le plasma avec un rapport sang-plasma de 0,869.

Biotransformation

Le nintédanib est principalement métabolisé par hydrolyse par des estérases conduisant à la formation du métabolite principal porteur d'un radical acide libre BIBF 1202. Le BIBF 1202 subit ensuite une glucuronidation en BIBF 1202 glucuronidé par des enzymes uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases (UGT) : UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 et UGT 1A10 pour donner le glucuronide BIBF 1202.

Le métabolisme du nintédanib ne fait intervenir les voies du CYP que dans une faible mesure, le CYP 3A4 étant la principale enzyme impliquée. Le principal métabolite CYP-dépendant n'a pas pu être détecté dans le plasma humain dans l'étude clinique ADME. *In vitro*, le métabolisme CYP-dépendant correspond à environ 5 % comparé à environ 25 % pour l'hydrolyse de l'ester. Le nintédanib, BIBF 1202 et le BIBF 1202 glucuronide n'ont pas eu d'effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes CYP dans les études précliniques. Aucune interaction médicamenteuse n'est donc attendue entre le nintédanib et les substrats des CYP, les inhibiteurs des CYP ou les inducteurs des CYP.

Élimination

La clairance plasmatique totale après une perfusion intraveineuse était élevée (CL : 1 390 ml/min ; CV : 28,8 %). L'excrétion urinaire de la substance active inchangée dans un délai de 48 h représentait environ 0,05 % de la dose (CV : 31,5 %) après administration par voie orale et environ 1,4 % de la dose (CV : 24,2 %) après administration intraveineuse ; la clairance rénale était de 20 ml/min (CV : 32,6 %). Après administration orale de nintédanib marqué au carbone 14, la voie principale

d'élimination de la radioactivité était l'excrétion fécale/biliaire (93,4 % de la dose ; CV : 2,61 %). La contribution de l'excrétion rénale à la clairance totale était faible (0,649 % de la dose ; CV : 26,3 %). La dose récupérée était considérée comme totale (plus de 90 %) dans les 4 jours suivant l'administration. La demi-vie terminale du nintédanib était comprise entre 10 à 15 h (CV environ 50 %).

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du nintédanib peut être considérée comme linéaire (les données en doses uniques peuvent être extrapolées à l'administration en doses multiples). Le facteur d'accumulation lors de l'administration multiple était de 1,04 pour la C_{max} et 1,38 pour l' ASC_{τ} . Les concentrations minimales de nintédanib sont restées stables pendant plus d'un an.

Transport

Le nintédanib est un substrat de la P-gp. Voir la rubrique 4.5 pour le potentiel d'interaction médicamenteuses. Il a été montré que le nintédanib n'est ni un substrat ni un inhibiteur de OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ou MRP-2 *in vitro*. Le nintédanib n'est pas non plus un substrat de BCRP. Seul un faible potentiel d'inhibition a été observé *in vitro* sur OCT-1, BCRP, et P-gp, ce qui est considéré comme étant peu pertinent d'un point de vue clinique. Il en est de même pour le nintédanib en tant que substrat de OCT-1.

Analyse de pharmacocinétique de population dans des populations particulières

Les propriétés pharmacocinétiques du nintédanib étaient similaires chez les volontaires sains, les patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique, les patients présentant des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif, les patients présentant une pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique et les patients atteints de cancer. Au vu des résultats issus d'une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique et de cancer bronchique non à petites cellules (N = 1 191) et d'autres investigations, l'exposition au nintédanib n'a pas été influencée par le sexe (après correction en fonction du poids corporel), l'insuffisance rénale légère à modérée (estimée par la clairance de la créatinine), la consommation d'alcool ou le génotype de la P-gp. Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué des effets modérés sur l'exposition au nintédanib en fonction de l'âge, du poids corporel et de l'origine ethnique (voir ci-dessous). Du fait de l'importante variabilité inter-individuelle d'exposition observée, les effets modérés observés ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents (voir rubrique 4.4).

Âge

L'exposition au nintédanib augmente linéairement avec l'âge. L' $ASC_{\tau,ss}$ a diminué de 16 % chez un patient de 45 ans et augmenté de 13 % chez un patient de 76 ans par rapport à un patient de 62 ans. La tranche d'âge couverte par l'analyse allait de 29 à 85 ans ; environ 5 % de la population avaient plus de 75 ans. Selon un modèle d'analyse pharmacocinétique de population, une augmentation de l'exposition au nintédanib d'approximativement 20 - 25 % a été observée chez les patients de 75 ans et plus par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans.

Aucune étude n'a été effectuée sur des populations pédiatriques.

Poids corporel

Une corrélation inversement proportionnelle a été observée entre le poids corporel et l'exposition systémique au nintédanib. L' $ASC_{\tau,ss}$ a augmenté de 25 % chez un patient de 50 kg (5^{ème} percentile) et diminué de 19 % chez un patient de 100 kg (95^{ème} percentile) par rapport à un patient de poids médian de 71,5 kg.

Origine Ethnique

La moyenne d'exposition de la population au nintédanib était supérieure de 33 à 50 % chez les patients chinois, taïwanais et indiens, supérieure de 16 % chez les patients japonais, et inférieure de 16 à 22 % chez les coréens, comparé aux patients caucasiens (après correction par le poids corporel). Les données obtenues chez les patients noirs étaient très limitées mais du même ordre que celles observées chez les patients caucasiens.

Insuffisance hépatique

Dans une étude dédiée de Phase I en dose unique, l'exposition systémique au nintédanib évaluée par la C_{\max} et l'ASC a été 2,2 fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A ; C_{\max} : IC à 90 % : 1,3 – 3,7 et ASC : 1,2 – 3,8) que chez les volontaires sains. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), l'exposition systémique a été augmentée de 7,6 fois selon la C_{\max} (IC à 90 % : 4,4 – 13,2) et 8,7 fois selon l'ASC (IC à 90 % : 5,7 – 13,1) comparativement aux volontaires sains. Les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) n'ont pas été étudiés.

Traitement concomitant par pirféridone

L'administration concomitante de nintédanib et pirféridone a été étudiée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique dans une étude spécifique de pharmacocinétique. Le groupe 1 a reçu une dose unique de 150 mg de nintédanib avant et après une phase d'augmentation progressive de dose jusqu'à 801 mg de pirféridone administré trois fois par jour correspondant à l'état d'équilibre (N = 20 patients traités). Le groupe 2 a reçu un traitement de 801 mg de pirféridone trois fois par jour et le profil pharmacocinétique a été établi avant et après un traitement concomitant d'au moins 7 jours par 150 mg de nintédanib deux fois par jour (N = 17 patients traités). Dans le groupe 1, les ratios des moyennes géométriques ajustées (intervalle de confiance [IC] à 90 %) étaient de 93 % (57 % - 151 %) et de 96 % (70 % - 131 %) pour la C_{\max} et l'ASC_{0-tz} du nintédanib, respectivement (n = 12 pour la comparaison intra-individuelle). Dans le groupe 2, les ratios des moyennes géométriques ajustées (IC à 90 %) étaient de 97 % (86 % - 110 %) et de 95 % (86 % - 106 %) pour la C_{\max} et l'ASC_{0-tz} de la pirféridone, respectivement (n = 12 pour la comparaison intra-individuelle). Cette étude n'a pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique significative entre le nintédanib et la pirféridone lorsqu'ils sont administrés en association (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant par bosentan

L'administration concomitante d'Ofev et de bosentan a été étudiée chez des volontaires sains dans une étude spécifique de pharmacocinétique. Les sujets ont reçu une dose unique de 150 mg d'Ofev avant et après plusieurs administrations de 125 mg de bosentan deux fois par jour à l'état d'équilibre. Les ratios des moyennes géométriques ajustées (intervalle de confiance (IC) à 90 %) étaient de 103 % (86 % - 124 %) et de 99 % (91 % - 107 %) pour la C_{\max} et l'ASC_{0-tz} du nintédanib, respectivement (n = 13), indiquant que l'administration concomitante de nintédanib et de bosentan n'a pas modifié la pharmacocinétique du nintédanib.

Traitement concomitant par des contraceptifs hormonaux par voie orale

Dans une étude spécifique de pharmacocinétique, des patientes présentant une pneumopathie interstitielle diffuse associée à une sclérodermie systémique (PID-ScS) ont reçu une dose unique de l'association de 30 µg d'éthinylestradiol et 150 µg de lévonorgestrel avant et après l'administration de 150 mg de nintédanib deux fois par jour pendant au moins 10 jours. Les ratios des moyennes géométriques ajustées (intervalle de confiance [IC] à 90 %) étaient de 117 % (108 % - 127 %) et de 101 % (93 % - 111 %) respectivement pour la C_{\max} et l'ASC_{0-tz} de l'éthinylestradiol, et de 101 % (90 % - 113 %) et de 96 % (91 % - 102 %) respectivement pour la C_{\max} et l'ASC_{0-tz} du lévonorgestrel (n = 15), indiquant que l'administration concomitante de nintédanib n'a pas d'effet significatif sur la concentration plasmatique de l'éthinylestradiol et du lévonorgestrel.

Relation exposition-réponse

Les analyses de la relation exposition-réponse menées chez les patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique ou d'autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif ont indiqué une faible relation entre l'exposition plasmatique au nintédanib et les élévations de l'ALAT et/ou de l'ASAT. La dose réelle administrée pourrait constituer un meilleur facteur prédictif du risque de développer une diarrhée quelle qu'en soit l'intensité, même s'il n'a pas été possible d'exclure que l'exposition plasmatique pourrait constituer un facteur prédictif du risque (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie générale

Les études de toxicité après administration en dose unique chez le rat et la souris ont montré un faible potentiel de toxicité aiguë du nintédanib. Lors d'études de toxicologie en administration répétée chez le rat, les effets indésirables (tels que épaississement des plaques épiphysaires, lésions des incisives) étaient principalement liés au mécanisme d'action du nintédanib qui est l'inhibition du VEGFR-2. Ces modifications sont connues pour d'autres inhibiteurs du VEGFR-2 et peuvent être considérées comme des effets liés à cette classe.

Des diarrhées et des vomissements, associées à une réduction de la consommation alimentaire et à une perte de poids corporel, ont été observés lors d'études de toxicité chez d'autres animaux que les rongeurs.

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des enzymes hépatiques chez le rat, le chien ou le singe cynomolgus. De légères augmentations des enzymes hépatiques, qui n'étaient pas dues à des effets indésirables graves tels que la diarrhée, n'ont été observées que chez le singe rhésus.

Toxicité sur la reproduction

Chez le rat, une létalité embryo-foetale et des effets tératogènes ont été observés à des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition humaine observée à la dose maximale recommandée journalière chez l'être humain de 150 mg deux fois par jour. Des effets sur le développement du squelette axial et le développement des grosses artères ont également été observés à des niveaux d'exposition infra-thérapeutiques.

Chez le lapin, une létalité embryo-fœtale et des effets tératogènes ont été observés à une exposition environ 3 fois plus élevée que celle observée chez l'humain avec la dose thérapeutique maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour. Mais des effets équivoques sur le développement embryo-foetal du squelette axial et du cœur étaient déjà observés à une exposition inférieure à celle de la dose maximale thérapeutique recommandée de 150 mg 2 fois par jour.

Dans une étude chez le rat, des effets sur le développement pré- et post natal ont été observés à une exposition inférieure à celle obtenue avec la dose maximale recommandée en thérapeutique humaine de 150 mg deux fois par jour.

Une étude de fertilité chez les mâles et le développement embryonnaire précoce jusqu'à l'implantation conduite chez le rat n'a pas révélé d'effets sur le système reproducteur et la fertilité des mâles.

Chez le rat, de petites quantités de nintédanib et/ou de ses métabolites marqués par un isotope radioactif ont été excrétés dans le lait ($\leq 0,5$ % de la dose administrée).

Les études de carcinogénèse d'une durée de deux ans sur la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de potentiel carcinogène du nintédanib.

Les études de génotoxicité n'ont indiqué aucun potentiel mutagène de nintédanib.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des capsules

triglycérides à chaîne moyenne
graisse solide
lécithine (de soja) (E322)

Enveloppe de la capsule
gélatine
glycérol (85 %)
dioxyde de titane (E171)
oxyde de fer rouge (E172)
oxyde de fer jaune (E172)

Encre d'impression
gomme laque
oxyde de fer noir (E172)
propylèneglycol (E1520)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ofev 100 mg capsules molles

Les capsules molles Ofev 100 mg sont disponibles en conditionnement de :

- 30 x 1 capsules molles sous plaquettes en aluminium/aluminium, pour délivrance à l'unité
- 60 x 1 capsules molles sous plaquettes en aluminium/aluminium, pour délivrance à l'unité

Ofev 150 mg capsules molles

Les capsules molles Ofev 150 mg sont disponibles en conditionnement de :

- 30 x 1 capsules molles sous plaquettes en aluminium/aluminium, pour délivrance à l'unité
- 60 x 1 capsules molles sous plaquettes en aluminium/aluminium, pour délivrance à l'unité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

En cas de contact avec le contenu d'une capsule, se laver les mains immédiatement et abondamment à l'eau (voir rubrique 4.2).

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ofev 100 mg capsules molles

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg capsules molles

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 janvier 2015

Date du dernier renouvellement : 23 septembre 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du(des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim
ALLEMAGNE

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Emballage extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ofev 100 mg capsules molles
nintédanib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque capsule contient 100 mg de nintédanib (sous forme d'ésilate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la lécithine de soja. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 x 1 capsules molles
60 x 1 capsules molles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ofev 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Emballage extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ofev 150 mg capsules molles
nintédanib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque capsule contient 150 mg de nintédanib (sous forme d'ésilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la lécithine de soja. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 x 1 capsules molles
60 x 1 capsules molles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ofev 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Plaquette

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ofev 100 mg capsules
nintédanib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Ne pas ouvrir avant l'utilisation.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Plaquette

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ofev 150 mg capsules
nintédanib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

Ne pas ouvrir avant l'utilisation.

B. NOTICE

Notice : information du patient

Ofev 100 mg capsules molles nintédanib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ofev et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ofev
3. Comment prendre Ofev
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ofev
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ofev et dans quels cas est-il utilisé

Ofev contient la substance active nintédanib, un médicament appartenant à la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase ; il est utilisé pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif et de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS) chez l'adulte.

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie dans laquelle le tissu de vos poumons devient progressivement plus épais, rigide et cicatriciel. De ce fait, ce tissu cicatriciel réduit la capacité de transfert de l'oxygène des poumons vers la circulation sanguine et il devient difficile de respirer profondément. Ofev aide à réduire la progression du tissu cicatriciel et de la rigidité des poumons.

Autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif

Outre la FPI, d'autres maladies entraînent un épaissement, une rigidité et l'apparition dans le temps de tissu cicatriciel au niveau des poumons (fibrose pulmonaire) et qui s'aggravent progressivement (phénotype progressif). C'est notamment le cas des pneumopathies d'hypersensibilité, des pneumopathies interstitielles diffuses auto-immunes (ex., pneumopathie interstitielle diffuse associée à la polyarthrite rhumatoïde), des pneumopathies interstitielles non spécifiques idiopathiques, des pneumopathies interstitielles idiopathiques inclassables et d'autres pneumopathies interstitielles diffuses. Ofev aide à réduire la progression du tissu cicatriciel et de la rigidité des poumons.

Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS)

La sclérodermie systémique (ScS) également connue sous le nom de sclérodermie est une maladie auto-immune chronique rare qui touche le tissu conjonctif dans de nombreuses parties du corps. La sclérodermie systémique entraîne une fibrose (formation de tissu cicatriciel et rigidité) de la peau et d'organes internes comme les poumons. Quand les poumons sont atteints par la fibrose, on parle de pneumopathie interstitielle diffuse (PID), c'est pourquoi la maladie est appelée « pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS) ». La fibrose pulmonaire limite la capacité des poumons à transférer l'oxygène dans le sang ainsi que la capacité respiratoire. Ofev aide à réduire la progression du tissu cicatriciel et de la rigidité des poumons.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ofev

Ne prenez jamais Ofev

- si vous êtes enceinte,
- si vous êtes allergique au nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Ofev,

- si vous avez ou avez eu des problèmes hépatiques,
- si vous avez ou avez eu des problèmes rénaux, ou si un taux élevé de protéines a été détecté dans vos urines,
- si vous avez ou avez eu une prédisposition au risque de saignement,
- si vous prenez des médicaments anticoagulants (tels que la warfarine, la phenprocoumone ou l'héparine),
- si vous prenez de la pirfénidone, car cela peut augmenter le risque de diarrhées, de nausées, de vomissements et de problèmes hépatiques,
- si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques (par exemple une crise cardiaque),
- si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale. Le nintédanib peut affecter la cicatrisation de vos plaies. Par conséquent, votre traitement par Ofev sera généralement arrêté pendant un certain temps si vous devez subir une intervention. Votre médecin décidera quand reprendre le traitement avec ce médicament.
- si vous avez une tension artérielle élevée,
- si vous avez une pression artérielle anormalement élevée dans les poumons (hypertension pulmonaire),
- si vous souffrez ou avez souffert d'un anévrisme (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou d'une déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin.

Votre médecin vous prescrira certains examens sanguins, par exemple pour vérifier votre fonction hépatique. Votre médecin vous informera des résultats de ces examens et décidera si vous êtes en mesure de recevoir Ofev.

Quand vous prenez ce médicament, informez immédiatement votre médecin,

- si vous avez de la diarrhée. Il est important de traiter la diarrhée de manière précoce (voir la rubrique 4) ;
- si vous vomissez ou si vous avez des nausées;
- si vous présentez des symptômes inexplicables comme l'apparition d'une coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), des urines foncées ou brunes (couleur thé), des douleurs dans la partie supérieure droite de votre abdomen, des saignements ou des ecchymoses apparaissant plus facilement que d'habitude ou que vous ressentez une fatigue inhabituelle ou inexplicée. Il pourrait s'agir de symptômes d'une atteinte grave du foie;
- si vous ressentez une douleur intense au niveau de l'estomac, si vous avez de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, une rigidité abdominale ou une sensation de ballonnement, car cela pourrait être des symptômes indiquant une perforation gastro-intestinale. Informez également votre médecin si vous avez déjà eu des ulcères gastro-intestinaux ou des diverticules de l'intestin ou si vous êtes traités de façon concomitante par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (utilisés pour traiter les douleurs et l'inflammation) ou des corticostéroïdes (utilisés pour traiter l'inflammation et les allergies), car cela peut augmenter le risque de perforation gastro-intestinale;
- si vous ressentez des douleurs ou des crampes abdominales sévères associées à la présence de sang rouge dans les selles ou de diarrhées, car cela pourrait être les symptômes d'une inflammation due à une vascularisation inadaptée au niveau des intestins;
- si vous ressentez une douleur, un gonflement, une rougeur, de la chaleur dans un membre car cela pourrait être des symptômes indiquant la présence d'un caillot sanguin dans l'une de vos veines;

- si vous ressentez une oppression ou une douleur au niveau de la poitrine, généralement du côté gauche du corps, une douleur dans le cou, la mâchoire, l'épaule ou le bras, si vous avez des palpitations cardiaques, si vous présentez un essoufflement, si vous avez des nausées ou des vomissements, car cela pourrait être des symptômes d'une crise cardiaque ;
- si vous avez des saignements importants, quels qu'ils soient ;
- si vous présentez des ecchymoses, des saignements, de la fièvre, une fatigue et une confusion. Cela pourrait être le signe d'une lésion des vaisseaux sanguins connue sous le nom de microangiopathie thrombotique (MAT).

Enfants et adolescents

Ofev ne doit pas être pris par des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Ofev

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance.

Ofev peut interagir avec d'autres médicaments. Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent augmenter le taux de nintédanib dans votre sang et peuvent donc augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4) :

- kétoconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques)
- érythromycine (un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes)
- cyclosporine (un médicament qui agit sur votre système immunitaire)

Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent diminuer le taux de nintédanib dans votre sang et donc réduire l'efficacité d'Ofev :

- rifampicine (un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose)
- carbamazépine, phénytoïne (médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie)
- millepertuis (plante médicinale utilisée pour traiter la dépression)

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Vous ne devez pas prendre ce médicament pendant la grossesse, car il peut nuire à l'enfant que vous portez et provoquer des anomalies congénitales.

Un test de grossesse devra être pratiqué pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant le début du traitement par Ofev. Parlez-en à votre médecin.

Contraception

- Une méthode hautement efficace de contraception doit être utilisée par les femmes pouvant être enceinte pour éviter toute grossesse dès qu'elles débutent le traitement par Ofev, pendant le traitement par Ofev et pendant au moins 3 mois après la dernière prise de Ofev.
- Demandez conseil à votre médecin pour des méthodes de contraception efficace et qui sont le mieux adaptées pour vous.
- Les vomissements et/ou la diarrhée ou d'autres troubles gastro-intestinaux peuvent diminuer l'absorption digestive des contraceptifs hormonaux par voie orale tels que la pilule contraceptive et réduire leur efficacité. Par conséquent, si vous présentez de tels troubles, demandez l'avis de votre médecin qui déterminera si une autre méthode de contraception pourrait être plus adaptée à votre situation.
- Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes enceinte ou pensez être enceinte pendant le traitement par Ofev.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Ofev, car il peut y avoir un risque d'effet délétère pour l'enfant allaité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ofev peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines si vous vous sentez mal.

Ofev contient de la lécithine de soja

Si vous êtes allergique au soja ou à l'arachide, n'utilisez pas ce médicament (voir la rubrique 2).

3. Comment prendre Ofev

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'une capsule de 100 mg deux fois par jour (soit un total de 200 mg par jour). Prenez les capsules à 12 heures d'intervalle, approximativement à la même heure chaque jour, par exemple une capsule le matin et une capsule le soir. Ceci assure le maintien d'une quantité constante de nintédanib dans votre circulation sanguine.

Avalez les capsules entières avec de l'eau, sans les mâcher. Il est recommandé de prendre les capsules avec des aliments, c'est-à-dire pendant ou juste avant ou après un repas. N'ouvrez pas les capsules et ne les écrasez pas (voir rubrique 5).

Ne prenez pas plus que la dose recommandée de deux capsules d'Ofev 100 mg par jour.

Si vous ne tolérez pas la dose recommandée de deux capsules d'Ofev 100 mg par jour (voir les effets indésirables possibles dans la rubrique 4), votre médecin peut vous conseiller d'arrêter de prendre ce médicament. Ne réduisez pas la dose et n'arrêtez pas le traitement de vous-même sans avoir tout d'abord consulté votre médecin.

Si vous avez pris plus d'Ofev que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Ofev

Ne prenez pas deux capsules à la fois si vous avez oublié de prendre la dose précédente. Vous devez prendre la dose suivante d'Ofev 100 mg comme programmé, à l'heure prévue recommandée par votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Ofev

N'arrêtez pas le traitement par Ofev sans avoir auparavant consulté votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, tant que votre médecin vous l'aura prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez faire particulièrement attention si vous ressentez les effets indésirables suivants pendant votre traitement par Ofev :

Diarrhée (*très fréquent, peut toucher plus d'1 personne sur 10*) :

Une diarrhée peut entraîner une déshydratation : une perte de liquide et de sels importants (électrolytes, tels que le sodium et le potassium) de votre corps. Dès les premiers signes de diarrhée, buvez beaucoup de liquide et contactez immédiatement votre médecin. Démarrez dès que possible un traitement anti-diarrhéique approprié, par exemple par le lopéramide.

Les autres effets indésirables suivants ont été observés au cours d'un traitement avec ce médicament.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin.

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- Nausées
- Douleurs abdominales
- Résultats anormaux des tests hépatiques sanguins

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Vomissements
- Perte d'appétit
- Perte de poids
- Saignement
- Éruption cutanée
- Maux de tête

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Pancréatite
- Inflammation du colon
- Atteintes hépatiques graves
- Faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux en raison d'un taux élevé de bilirubine (ictère ou jaunisse)
- Démangeaisons
- Crise cardiaque
- Chute de cheveux (alopécie)
- Taux élevé de protéines dans les urines (protéinurie)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Insuffisance rénale
- Élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)

Autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- Nausées
- Vomissements
- Perte d'appétit
- Douleurs abdominales
- Résultats anormaux des tests hépatiques sanguins

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Perte de poids
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Saignement
- Atteintes hépatiques graves
- Éruption cutanée
- Maux de tête

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Pancréatite
- Inflammation du côlon
- Faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux en raison d'un taux élevé de bilirubine (ictère ou jaunisse)
- Démangeaisons
- Crise cardiaque
- Chute de cheveux (alopécie)
- Taux élevé de protéines dans les urines (protéinurie)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Insuffisance rénale
- Élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)

Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS)

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- Nausées
- Vomissements
- Douleurs abdominales
- Résultats anormaux des tests hépatiques sanguins

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Saignement
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Perte d'appétit
- Perte de poids
- Maux de tête

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Inflammation du côlon
- Atteintes hépatiques graves
- Insuffisance rénale
- Faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- Éruption cutanée
- Démangeaisons

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Crise cardiaque
- Pancréatite
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux en raison d'un taux élevé de bilirubine (ictère ou jaunisse)
- Élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)
- Chute de cheveux (alopécie)
- Taux élevé de protéines dans les urines (protéinurie)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ofev

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la plaquette contenant les capsules est ouverte ou si une capsule est abîmée.

En cas de contact avec le contenu d'une capsule, lavez-vous les mains immédiatement et abondamment à l'eau (voir rubrique 3).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ofev

- La substance active est le nintédanib. Chaque capsule contient 100 mg de nintédanib (sous forme d'ésilate)
- Les autres composants sont :
 - Contenu de la capsule : Triglycérides à chaîne moyenne, graisse solide, lécithine de soja (E322) (voir la rubrique 2)
 - Enveloppe de la capsule : Gélatine, glycérol (85 %), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172)
 - Encre d'impression : Gomme laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520)

Comment se présente Ofev et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules Ofev 100 mg sont des capsules de gélatine molle, de couleur pêche, opaques et oblongues portant sur une face, imprimés en noir, le logo des laboratoires Boehringer Ingelheim et le chiffre « 100 ».

Deux tailles de conditionnement d'Ofev 100 mg capsules sont disponibles :

- 30 x 1 capsules molles en plaquettes en aluminium/aluminium, pour délivrance à l'unité
- 60 x 1 capsules molles en plaquettes en aluminium/aluminium, pour délivrance à l'unité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : information du patient

Ofev 150 mg capsules molles nintédanib

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Ofev et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ofev
3. Comment prendre Ofev
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ofev
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ofev et dans quels cas est-il utilisé

Ofev contient la substance active nintédanib, un médicament appartenant à la classe des inhibiteurs de la tyrosine kinase ; il est utilisé pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI), d'autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif et de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS) chez l'adulte.

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie dans laquelle le tissu de vos poumons devient progressivement plus épais, rigide et cicatriciel. De ce fait, ce tissu cicatriciel réduit la capacité de transfert de l'oxygène des poumons vers la circulation sanguine et il devient difficile de respirer profondément. Ofev aide à réduire la progression du tissu cicatriciel et de la rigidité des poumons.

Autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif

Outre la FPI, d'autres maladies entraînent un épaissement, une rigidité et l'apparition dans le temps de tissu cicatriciel au niveau des poumons (fibrose pulmonaire) et qui s'aggravent progressivement (phénotype progressif). C'est notamment le cas des pneumopathies d'hypersensibilité, des pneumopathies interstitielles diffuses auto-immunes (ex., pneumopathie interstitielle diffuse associée à la polyarthrite rhumatoïde), des pneumopathies interstitielles non spécifiques idiopathiques, des pneumopathies interstitielles idiopathiques inclassables et d'autres pneumopathies interstitielles diffuses. Ofev aide à réduire la progression du tissu cicatriciel et de la rigidité des poumons.

Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS)

La sclérodermie systémique (ScS) également connue sous le nom de sclérodermie est une maladie auto-immune chronique rare qui touche le tissu conjonctif dans de nombreuses parties du corps. La sclérodermie systémique entraîne une fibrose (formation de tissu cicatriciel et rigidité) de la peau et d'organes internes comme les poumons. Quand les poumons sont atteints par la fibrose, on parle de pneumopathie interstitielle diffuse (PID), c'est pourquoi la maladie est appelée « pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS) ». La fibrose pulmonaire limite la capacité des poumons à transférer l'oxygène dans le sang ainsi que la capacité respiratoire. Ofev aide à réduire la progression du tissu cicatriciel et de la rigidité des poumons.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ofev

Ne prenez jamais Ofev

- si vous êtes enceinte,
- si vous êtes allergique au nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Ofev,

- si vous avez ou avez eu des problèmes hépatiques,
- si vous avez ou avez eu des problèmes rénaux, ou si un taux élevé de protéines a été détecté dans vos urines
- si vous avez ou avez eu une prédisposition au risque de saignement,
- si vous prenez des médicaments anticoagulants (tels que la warfarine, la phenprocoumone ou l'héparine),
- si vous prenez de la pirféridone, car cela peut augmenter le risque de diarrhées, de nausées, de vomissements et de problèmes hépatiques,
- si vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques (par exemple une crise cardiaque),
- si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale. Le nintédanib peut affecter la cicatrisation de vos plaies. Par conséquent, votre traitement par Ofev sera généralement arrêté pendant un certain temps si vous devez subir une intervention. Votre médecin décidera quand reprendre le traitement avec ce médicament.
- si vous avez une tension artérielle élevée,
- si vous avez une pression artérielle anormalement élevée dans les poumons (hypertension pulmonaire),
- si vous souffrez ou avez souffert d'un anévrisme (élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin) ou d'une déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin.

Votre médecin vous prescrira certains examens sanguins, par exemple pour vérifier votre fonction hépatique. Votre médecin vous informera des résultats de ces examens et décidera si vous êtes en mesure de recevoir Ofev.

Quand vous prenez ce médicament, informez immédiatement votre médecin,

- si vous avez de la diarrhée. Il est important de traiter la diarrhée de manière précoce (voir la rubrique 4) ;
- si vous vomissez ou si vous avez des nausées;
- si vous présentez des symptômes inexplicables comme l'apparition d'une coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), des urines foncées ou brunes (couleur thé), des douleurs dans la partie supérieure droite de votre abdomen, des saignements ou des ecchymoses apparaissant plus facilement que d'habitude ou que vous ressentez une fatigue inhabituelle ou inexplicée. Il pourrait s'agir de symptômes d'une atteinte grave du foie;
- si vous ressentez une douleur intense au niveau de l'estomac, si vous avez de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, une rigidité abdominale ou une sensation de ballonnement, car cela pourrait être des symptômes indiquant une perforation gastro-intestinale. Informez également votre médecin si vous avez déjà eu des ulcères gastro-intestinaux ou des diverticules de l'intestin, ou si vous êtes traités de façon concomitante par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (utilisés pour traiter les douleurs et l'inflammation) ou des corticostéroïdes (utilisés pour traiter l'inflammation et les allergies), car cela peut augmenter le risque de perforation gastro-intestinale;
- si vous ressentez des douleurs ou des crampes abdominales sévères associées à la présence de sang rouge dans les selles ou de diarrhées, car cela pourrait être les symptômes d'une inflammation due à une vascularisation inadaptée au niveau des intestins;
- si vous ressentez une douleur, un gonflement, une rougeur, de la chaleur dans un membre car cela pourrait être des symptômes indiquant la présence d'un caillot sanguin dans l'une de vos veines;

- si vous ressentez une oppression ou une douleur au niveau de la poitrine, généralement du côté gauche du corps, une douleur dans le cou, la mâchoire, l'épaule ou le bras, si vous avez des palpitations cardiaques, si vous présentez un essoufflement, si vous avez des nausées ou des vomissements, car cela pourrait être des symptômes d'une crise cardiaque ;
- si vous avez des saignements importants, quels qu'ils soient ;
- si vous présentez des ecchymoses, des saignements, de la fièvre, une fatigue et une confusion. Cela pourrait être le signe d'une lésion des vaisseaux sanguins connue sous le nom de microangiopathie thrombotique (MAT).

Enfants et adolescents

Ofev ne doit pas être pris par des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Ofev

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance.

Ofev peut interagir avec d'autres médicaments. Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent augmenter le taux de nintédanib dans votre sang et peuvent donc augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4) :

- kétoconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques)
- érythromycine (un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes)
- cyclosporine (un médicament qui agit sur votre système immunitaire)

Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent diminuer le taux de nintédanib dans votre sang et donc réduire l'efficacité d'Ofev :

- rifampicine (un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose)
- carbamazépine, phénytoïne (médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie)
- millepertuis (plante médicinale utilisée pour traiter la dépression)

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Grossesse

Vous ne devez pas prendre ce médicament pendant la grossesse, car il peut nuire à l'enfant que vous portez et provoquer des anomalies congénitales.

Un test de grossesse devra être pratiqué pour s'assurer que vous n'êtes pas enceinte avant le début du traitement par Ofev. Parlez-en à votre médecin.

Contraception

- Une méthode hautement efficace de contraception doit être utilisée par les femmes pouvant être enceinte pour éviter toute grossesse dès qu'elles débutent le traitement par Ofev, pendant le traitement par Ofev et pendant au moins 3 mois après la dernière prise de Ofev.
- Demandez conseil à votre médecin pour des méthodes de contraception efficace et qui sont le mieux adaptées pour vous.
- Les vomissements et/ou la diarrhée ou d'autres troubles gastro-intestinaux peuvent diminuer l'absorption digestive des contraceptifs hormonaux par voie orale tels que la pilule contraceptive et réduire leur efficacité. Par conséquent, si vous présentez de tels troubles, demandez l'avis de votre médecin qui déterminera si une autre méthode de contraception pourrait être plus adaptée à votre situation.
- Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes enceinte ou pensez être enceinte pendant le traitement par Ofev.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Ofev, car il peut y avoir un risque d'effet délétère pour l'enfant allaité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ofev peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines si vous vous sentez mal.

Ofev contient de la lécithine de soja

Si vous êtes allergique au soja ou à l'arachide, n'utilisez pas ce médicament (voir la rubrique 2).

3. Comment prendre Ofev

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'une capsule de 150 mg deux fois par jour (soit un total de 300 mg par jour). Prenez les capsules à 12 heures d'intervalle, approximativement à la même heure chaque jour, par exemple une capsule le matin et une capsule le soir. Ceci assure le maintien d'une quantité constante de nintédanib dans votre circulation sanguine. Avalez les capsules entières avec de l'eau, sans les mâcher. Il est recommandé de prendre les capsules avec des aliments, c'est-à-dire pendant ou juste avant ou après un repas. N'ouvrez pas les capsules et ne les écrasez pas (voir rubrique 5).

Ne prenez pas plus que la dose recommandée de deux capsules d'Ofev 150 mg par jour.

Si vous ne tolérez pas la dose recommandée de deux capsules d'Ofev 150 mg par jour (voir les effets indésirables possibles dans la rubrique 4), votre médecin peut réduire la dose journalière d'Ofev. Ne réduisez pas la dose et n'arrêtez pas le traitement de vous-même sans avoir tout d'abord consulté votre médecin.

Votre médecin peut réduire la dose recommandée à 100 mg deux fois par jour (soit un total de 200 mg par jour). Dans ce cas, votre médecin prescrira des capsules d'Ofev 100 mg pour votre traitement. Ne prenez pas plus de la dose recommandée de deux capsules d'Ofev 100 mg par jour si votre dose journalière a été réduite à 200 mg par jour.

Si vous avez pris plus d'Ofev que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Ofev

Ne prenez pas deux capsules à la fois si vous avez oublié de prendre la dose précédente. Vous devez prendre la dose suivante d'Ofev 150 mg comme programmé, à l'heure prévue recommandée par votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Ofev

N'arrêtez pas le traitement par Ofev sans avoir auparavant consulté votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, tant que votre médecin vous l'aura prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez faire particulièrement attention si vous ressentez les effets indésirables suivants pendant votre traitement par Ofev :

Diarrhée (*très fréquent, peut toucher plus d'1 personne sur 10*) :

Une diarrhée peut entraîner une déshydratation : une perte de liquide et de sels importants (électrolytes, tels que le sodium et le potassium) de votre corps. Dès les premiers signes de diarrhée, buvez beaucoup de liquide et contactez immédiatement votre médecin. Démarrez dès que possible un traitement anti-diarrhéique approprié, par exemple par le loperamide.

Les autres effets indésirables suivants ont été observés au cours d'un traitement avec ce médicament.

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin.

Fibrose pulmonaire idiopathique (FPI)

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- Nausées
- Douleurs abdominales
- Résultats anormaux des tests hépatiques sanguins

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Vomissements
- Perte d'appétit
- Perte de poids
- Saignement
- Éruption cutanée
- Maux de tête

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Pancréatite
- Inflammation du colon
- Atteintes hépatiques graves
- Faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux en raison d'un taux élevé de bilirubine (ictère ou jaunisse)
- Démangeaisons
- Crise cardiaque
- Chute de cheveux (alopécie)
- Taux élevé de protéines dans les urines (protéinurie)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Insuffisance rénale
- Élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)

Autres pneumopathies interstitielles diffuses (PID) fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- Nausées
- Vomissements
- Perte d'appétit
- Douleurs abdominales
- Résultats anormaux des tests hépatiques sanguins

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Perte de poids
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Saignement
- Atteintes hépatiques graves
- Éruption cutanée
- Maux de tête

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Pancréatite
- Inflammation du côlon
- Faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux en raison d'un taux élevé de bilirubine (ictère ou jaunisse)
- Démangeaisons
- Crise cardiaque
- Chute de cheveux (alopécie)
- Taux élevé de protéines dans les urines (protéinurie)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Insuffisance rénale
- Élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)

Pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique (PID-ScS)

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- Nausées
- Vomissements
- Douleurs abdominales
- Résultats anormaux des tests hépatiques sanguins

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Saignement
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Perte d'appétit
- Perte de poids
- Maux de tête

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Inflammation du côlon
- Atteintes hépatiques graves
- Insuffisance rénale
- Faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- Éruption cutanée
- Démangeaisons

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Crise cardiaque
- Pancréatite
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux en raison d'un taux élevé de bilirubine (ictère ou jaunisse)
- Élargissement et affaiblissement de la paroi d'un vaisseau sanguin ou déchirure dans la paroi d'un vaisseau sanguin (anévrismes et dissections artérielles)
- Chute de cheveux (alopécie)
- Taux élevé de protéines dans les urines (protéinurie)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ofev

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la plaquette contenant les capsules est ouverte ou si une capsule est abîmée.

En cas de contact avec le contenu d'une capsule, lavez-vous les mains immédiatement et abondamment à l'eau (voir rubrique 3).

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ofev

- La substance active est le nintédanib. Chaque capsule contient 150 mg de nintédanib (sous forme d'ésilate).
- Les autres composants sont :

Contenu de la capsule :	Triglycérides à chaîne moyenne, graisse solide, lécithine de soja (E322) (voir la rubrique 2)
Enveloppe de la capsule :	Gélatine, glycérol (85 %), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172)
Encre d'impression :	Gomme laque, oxyde de fer noir (E172), propylène glycol (E1520)

Comment se présente Ofev et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules Ofev 150 mg sont des capsules de gélatine molle, de couleur marron, opaques et oblongues portant sur une face, imprimés en noir, le logo des laboratoires Boehringer Ingelheim et le chiffre « 150 ».

Deux tailles de conditionnement d'Ofev 150 mg capsules sont disponibles :

- 30 x 1 capsules molles en plaquettes en aluminium/aluminium, pour délivrance à l'unité
- 60 x 1 capsules molles en plaquettes en aluminium/aluminium, pour délivrance à l'unité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.