

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Ofev 100 mg capsule molli

Ofev 150 mg capsule molli

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 100 mg di nintedanib (come esilato).

Ogni capsula contiene 150 mg di nintedanib (come esilato).

### Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni capsula contiene 1,2 mg di lecitina di soia.

Ogni capsula contiene 1,8 mg di lecitina di soia.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule molli (capsule).

Ofev 100 mg capsule molli sono capsule color pesca, opache, oblunghe, di gelatina molle, su un lato sono stampati in nero il simbolo aziendale di Boehringer Ingelheim e il numero "100".

Ofev 150 mg capsule molli sono capsule color marrone, opache, oblunghe, di gelatina molle, su un lato sono stampati in nero il simbolo aziendale di Boehringer Ingelheim e il numero "150".

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Ofev è indicato negli adulti per il trattamento della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Ofev deve essere iniziato da medici esperti nella diagnosi e nel trattamento dell'IPF.

#### Posologia

La dose raccomandata è 150 mg di nintedanib due volte al giorno somministrata a circa 12 ore di distanza.

La dose da 100 mg due volte al giorno è raccomandata solo nei pazienti che non tollerano la dose da 150 mg due volte al giorno.

Se viene dimenticata una dose, la somministrazione successiva deve essere effettuata all'orario previsto della dose raccomandata. Se viene saltata una dose, il paziente non deve prendere una dose aggiuntiva. La dose massima giornaliera raccomandata di 300 mg non deve essere superata.

#### *Aggiustamenti della dose*

In aggiunta al trattamento sintomatico quando applicabile, la gestione delle reazioni avverse a Ofev (vedere paragrafi 4.4 e 4.8) può prevedere la riduzione della dose e la sospensione temporanea del

trattamento finché la specifica reazione avversa non ritorna a livelli che consentono il proseguimento della terapia. Il trattamento con Ofev può essere ripreso alla dose intera (150 mg due volte al giorno) o ad una dose ridotta (100 mg due volte al giorno). Se il paziente non tollera 100 mg due volte al giorno, il trattamento con Ofev deve essere interrotto.

In caso di sospensione dovuta all'aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST) o dell'alanina aminotransferasi (ALT) > 3 volte il limite superiore del valore normale (ULN), quando le transaminasi sono tornate a valori basali il trattamento con Ofev può essere reintrodotta a una dose ridotta (100 mg due volte al giorno) che può essere successivamente aumentata alla dose intera (150 mg due volte al giorno) (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

#### Popolazioni speciali

##### *Anziani (≥ 65 anni)*

Globalmente nei pazienti anziani non sono state osservate differenze nella sicurezza e nell'efficacia. Non è necessario l'aggiustamento della dose *a priori* in funzione dell'età del paziente. Nei pazienti di età ≥ 75 anni è più probabile che sia necessaria la riduzione della dose per gestire gli effetti avversi (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione renale*

Meno dell'1% di una dose singola di nintedanib è escreto attraverso i reni (vedere paragrafo 5.2). Non è necessario l'aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. La sicurezza, l'efficacia e la farmacocinetica di nintedanib non sono state studiate nei pazienti con compromissione renale grave (clearance della creatinina < 30 mL/min).

##### *Compromissione epatica*

Nintedanib è eliminato prevalentemente per escrezione biliare/fecale (> 90%). L'esposizione è aumentata nei pazienti con compromissione epatica (Child Pugh A, Child Pugh B; vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) la dose raccomandata di Ofev è 100 mg due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza. Nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A), deve essere presa in considerazione la sospensione temporanea o l'interruzione del trattamento per la gestione delle reazioni avverse. La sicurezza e l'efficacia di nintedanib non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica classificata come Child Pugh B e C. Il trattamento con Ofev dei pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) e severa (Child Pugh C) non è raccomandato (vedere paragrafo 5.2).

##### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Ofev nei bambini di età compresa tra 0 e 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Ofev è per uso orale. Le capsule devono essere assunte con il cibo; la capsula deve essere deglutita intera con acqua e non deve essere masticata o frantumata.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità a nintedanib, alle arachidi o alla soia o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

#### Patologie gastrointestinali

##### *Diarrea*

Negli studi INPULSIS (vedere paragrafo 5.1) la diarrea era la reazione avversa gastrointestinale più frequente, riportata nel 62,4% dei pazienti trattati con Ofev rispetto al 18,4% dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti la reazione avversa è stata di intensità da lieve a moderata e si è verificata entro i primi 3 mesi di trattamento. La diarrea ha determinato la

riduzione della dose nel 10,7% dei pazienti e l'interruzione del trattamento con nintedanib nel 4,4% dei pazienti negli studi clinici.

Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati gravi casi di diarrea che hanno portato a disidratazione e disturbi elettrolitici. I pazienti devono essere trattati alla comparsa dei primi segni, con un'adeguata idratazione e con la somministrazione di medicinali antidiarroidici, ad esempio loperamide, e può richiedere la sospensione della terapia. Il trattamento con Ofev può essere ripreso ad una dose ridotta (100 mg due volte al giorno) o alla dose intera (150 mg due volte al giorno). In caso di diarrea severa persistente nonostante il trattamento sintomatico, la terapia con Ofev deve essere interrotta.

#### *Nausea e vomito*

Nausea e vomito sono state reazioni avverse gastrointestinali segnalate con frequenza (vedere paragrafo 4.8). Nella maggior parte dei pazienti con nausea e vomito, l'evento è stato di intensità da lieve a moderata. La nausea ha determinato l'interruzione del trattamento con nintedanib nel 2,0% dei pazienti. Il vomito ha determinato l'interruzione del trattamento nello 0,8% dei pazienti.

Se i sintomi persistono nonostante una terapia di supporto appropriata (inclusa la terapia antiemetica) può essere necessaria la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento. Il trattamento può essere ripreso ad una dose ridotta (100 mg due volte al giorno) o alla dose intera (150 mg due volte al giorno). In caso di sintomi severi e persistenti la terapia con Ofev deve essere interrotta.

#### Funzionalità epatica

La sicurezza e l'efficacia di Ofev non sono state studiate nei pazienti con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Pertanto il trattamento con Ofev non è raccomandato in questi pazienti (vedere paragrafo 4.2). A causa dell'esposizione aumentata, il rischio di eventi avversi può essere aumentato nei pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A). I pazienti con compromissione epatica lieve (Child Pugh A) devono essere trattati con una dose ridotta di Ofev (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

In pazienti trattati con nintedanib sono stati osservati casi di danno epatico indotto da farmaci, incluso danno epatico grave con esito fatale. Nella maggior parte dei casi, gli eventi epatici si sono verificati entro i primi tre mesi di trattamento. Pertanto i livelli epatici di transaminasi e bilirubina devono essere misurati prima dell'inizio del trattamento e durante il primo mese di trattamento con Ofev. I pazienti devono poi essere monitorati a intervalli regolari nei successivi due mesi di trattamento e in seguito periodicamente, ad es. ad ogni visita del paziente o secondo indicazioni cliniche.

Nella maggior parte dei casi gli aumenti degli enzimi epatici (ALT, AST, ALP, gamma glutamil transferasi (GGT)) e della bilirubina erano reversibili a seguito di riduzione o interruzione della dose. Se vengono rilevati aumenti delle transaminasi (AST o ALT) > 3 ULN, è raccomandata la riduzione della dose o la sospensione della terapia con Ofev e il paziente deve essere strettamente monitorato. Quando le transaminasi sono tornate a valori basali il trattamento con Ofev può essere reintrodotta alla dose intera (150 mg due volte al giorno) o a una dose ridotta (100 mg due volte al giorno) che successivamente può essere aumentata alla dose intera (vedere paragrafo 4.2). Se l'aumento dei test epatici è associato a segni o sintomi clinici di danno epatico, ad es. ittero, il trattamento con Ofev deve essere interrotto in modo permanente. Devono essere ricercate cause alternative dell'aumento degli enzimi epatici.

I pazienti con basso peso corporeo (< 65 kg), asiatici e di sesso femminile hanno un rischio più elevato di aumento degli enzimi epatici. L'esposizione a nintedanib aumenta in modo lineare con l'età del paziente, ciò può causare anche un maggiore rischio di aumento degli enzimi epatici (vedere paragrafo 5.2). Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti che presentano questi fattori di rischio.

#### Funzione renale

Con l'uso di nintedanib sono stati segnalati casi di compromissione/insufficienza renale, a volte con esito fatale (vedere paragrafo 4.8).

Durante la terapia con nintedanib i pazienti devono essere monitorati, con particolare attenzione per quei pazienti che presentano fattori di rischio di compromissione/insufficienza renale. In caso di compromissione/insufficienza renale deve essere preso in considerazione l'aggiustamento della terapia (vedere paragrafo 4.2 Aggiustamenti della dose).

#### Emorragia

L'inibizione del recettore del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR) può essere associata ad aumento del rischio di sanguinamento. Negli studi INPULSIS con Ofev, la percentuale dei pazienti che hanno manifestato eventi avversi di sanguinamento era leggermente maggiore nel braccio in trattamento con Ofev (10,3%) rispetto al braccio placebo (7,8%). L'evento emorragico più frequente è stato epistassi non grave. Eventi gravi di sanguinamento si sono verificati con frequenze ridotte e simili nei 2 gruppi di trattamento (placebo: 1,4%, Ofev: 1,3%).

I pazienti con un rischio noto di sanguinamento, inclusi i pazienti con predisposizione ereditaria al sanguinamento o i pazienti in trattamento con una dose intera di anticoagulante, non sono stati inclusi negli studi INPULSIS. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati eventi di sanguinamento non gravi e gravi, alcuni dei quali sono risultati fatali (inclusi i pazienti sottoposti e non sottoposti a terapia anticoagulante o trattati con altri farmaci che possono provocare sanguinamento). Pertanto questi pazienti devono essere trattati con Ofev se i benefici previsti superano il rischio potenziale. Gli eventi di sanguinamento nel periodo successivo alla commercializzazione riguardano, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, gli apparati gastrointestinale, respiratorio e il sistema nervoso centrale; tra questi, il più colpito è l'apparato gastrointestinale.

#### Eventi tromboembolici arteriosi

I pazienti con storia recente di infarto miocardico o ictus sono stati esclusi dagli studi INPULSIS. Eventi tromboembolici arteriosi non sono stati segnalati frequentemente: nello 0,7% dei pazienti nel braccio del placebo e nel 2,5% dei pazienti nel gruppo in trattamento con nintedanib. Mentre gli eventi avversi riconducibili a patologia cardiaca ischemica si sono verificati con frequenze simili nei gruppi nintedanib e placebo, una percentuale maggiore di pazienti ha manifestato infarti miocardici nel gruppo nintedanib (1,6%) rispetto al gruppo placebo (0,5%). Deve essere prestata cautela nel trattamento di pazienti con maggiore rischio cardiovascolare, incluse le patologie coronariche note. Nei pazienti che sviluppano segni o sintomi di ischemia miocardica acuta deve essere presa in considerazione la sospensione del trattamento.

#### Tromboembolismo venoso

Negli studi INPULSIS non è stato osservato un aumento del rischio di tromboembolismo venoso nei pazienti trattati con nintedanib. A causa del meccanismo d'azione di nintedanib i pazienti possono presentare un maggiore rischio di eventi tromboembolici.

#### Perforazioni gastrointestinali

Negli studi INPULSIS, la frequenza dei pazienti con perforazione è risultata molto bassa in entrambi i gruppi di trattamento: 0% placebo, 0,3% Ofev (due pazienti coinvolti). A causa del meccanismo d'azione di nintedanib i pazienti possono presentare un maggiore rischio di perforazione gastrointestinale. Nel periodo successivo alla commercializzazione sono stati riportati casi di perforazioni gastrointestinali, alcuni dei quali sono risultati fatali. Deve essere prestata particolare attenzione al trattamento di pazienti con pregressi interventi di chirurgia addominale, con precedenti anamnestici di ulcera peptica o malattia diverticolare o in trattamento concomitante con corticosteroidi o FANS. Ofev deve essere iniziato solo a partire da 4 settimane dopo un intervento di chirurgia addominale. La terapia con Ofev deve essere interrotta in modo permanente nei pazienti che sviluppano perforazione gastrointestinale.

#### Ipertensione

La somministrazione di Ofev può aumentare la pressione arteriosa. La pressione arteriosa sistemica deve essere misurata periodicamente e secondo le indicazioni cliniche.

### Complicazione della guarigione delle ferite

Negli studi INPULSIS non è stato osservato un aumento della frequenza della compromissione della guarigione delle ferite. Sulla base del meccanismo d'azione, nintedanib può compromettere la guarigione delle ferite. Non sono stati condotti studi specifici per indagare l'effetto di nintedanib sulla guarigione delle ferite. Pertanto il trattamento con Ofev deve essere iniziato, oppure ripreso in caso di interruzione perioperatoria, in base al giudizio clinico riguardo ad un'adeguata guarigione della ferita.

### Associazione con pirfenidone

Il trattamento di nintedanib in concomitanza con pirfenidone è stato valutato in uno studio farmacocinetico dedicato su pazienti con IPF. Sulla base dei risultati, non vi è alcuna evidenza di un'interazione farmacocinetica rilevante farmaco-farmaco tra nintedanib e pirfenidone somministrati in associazione (vedere paragrafo 5.2). Ulteriori dati dello studio INJOURNEY di fase IV con Ofev 150 mg due volte al giorno con aggiunta di pirfenidone per 12 settimane sono riportati al paragrafo 5.1. In considerazione del numero limitato di pazienti, questo studio ha rilevato soltanto gli eventi avversi più frequenti e ha evidenziato un aumento degli eventi avversi gastrointestinali, nonché una tendenza all'aumento di quelli epatici. Data la similarità dei profili di sicurezza di entrambi i medicinali, altri eventi avversi sono attesi, compresi quelli gastrointestinali ed epatici. Non è stato stabilito il rapporto beneficio/rischio dell'associazione con pirfenidone.

### Effetto sull'intervallo QT

Non è stata osservata evidenza di prolungamento dell'intervallo QT per nintedanib nel programma di studi clinici (Paragrafo 5.1). Poiché altri inibitori delle tirosin-chinasi esercitano notoriamente un effetto sull'intervallo QT, deve essere prestata cautela nella somministrazione di nintedanib ai pazienti che possono sviluppare un prolungamento dell'intervallo QTc.

### Reazioni allergiche

Nei soggetti con allergia alla soia, i prodotti dietetici a base di soia notoriamente causano reazioni allergiche, inclusa l'anafilassi grave. I pazienti con allergia nota alle proteine delle arachidi hanno un maggiore rischio di manifestare reazioni severe alle preparazioni a base di soia.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

### Glicoproteina P (P-gp)

Nintedanib è un substrato della P-gp (vedere paragrafo 5.2). La co-somministrazione con ketoconazolo, un potente inibitore della P-gp, ha aumentato l'esposizione a nintedanib di 1,61 volte per quanto riguarda l'AUC e di 1,83 volte per quanto riguarda la  $C_{max}$  in uno studio specifico di interazione farmacologica. In uno studio di interazione farmacologica con rifampicina, un potente induttore della P-gp, l'esposizione a nintedanib risultava diminuita al 50,3% per quanto riguarda l'AUC e al 60,3% per la  $C_{max}$  nella co-somministrazione con rifampicina rispetto alla somministrazione del solo nintedanib. Se somministrati in associazione con Ofev, alcuni potenti inibitori della P-gp (ad esempio ketoconazolo, eritromicina o ciclosporina) possono aumentare l'esposizione a nintedanib. In tali casi i pazienti devono essere monitorati attentamente per verificare la tollerabilità di nintedanib. La gestione degli effetti indesiderati può richiedere la sospensione, la riduzione della dose o l'interruzione della terapia con Ofev (vedere paragrafo 4.2).

I potenti induttori della P-gp (ad esempio rifampicina, carbamazepina, fenitoina ed erba di San Giovanni) possono diminuire l'esposizione a nintedanib. Deve essere considerata la scelta di un medicinale alternativo da utilizzare in associazione che abbia un potenziale di induzione della P-gp minimo o assente.

### Enzimi del citocromo (CYP)

Solo una minima parte della biotrasformazione di nintedanib era a carico del CYP. Nintedanib e i suoi metaboliti, BIBF 1202 con il gruppo funzionale acido libero e il suo glucuronide, non inibivano né inducevano gli enzimi CYP negli studi preclinici (vedere paragrafo 5.2). Si ritiene che la probabilità di interazioni farmacologiche con nintedanib sulla base del metabolismo del CYP sia bassa.

#### Associazione con altri medicinali

Le potenziali interazioni di nintedanib con i contraccettivi ormonali non sono state analizzate.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Donne in età fertile / Contracezione

Nintedanib può causare danni al feto nell'uomo (vedere paragrafo 5.3). Alle donne in età fertile deve essere consigliato di evitare le gravidanze durante il trattamento con Ofev. A queste donne deve essere consigliato di usare metodi contraccettivi adeguati durante tutto il trattamento e per almeno 3 mesi dall'ultima dose di Ofev. Poiché l'effetto di nintedanib sul metabolismo e sull'efficacia dei contraccettivi ormonali non è stato studiato, devono essere utilizzati metodi di barriera come forma secondaria di contraccezione, allo scopo di evitare una gravidanza.

#### Gravidanza

Non ci sono informazioni sull'uso di Ofev nelle donne in gravidanza, ma gli studi preclinici sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva di questo principio attivo (vedere paragrafo 5.3). Poiché nintedanib può causare danni al feto anche nell'uomo, non deve essere usato durante la gravidanza.

Le pazienti devono essere invitate ad informare il medico o il farmacista in caso di gravidanza durante la terapia con Ofev.

Se è in corso una gravidanza durante la terapia con Ofev, la paziente deve essere informata sui potenziali rischi per il feto. Deve essere considerata l'interruzione del trattamento con Ofev.

#### Allattamento

Non esistono informazioni sull'escrezione di nintedanib e dei suoi metaboliti nel latte materno. Gli studi preclinici hanno mostrato che piccole quantità di nintedanib e i relativi metaboliti ( $\leq 0,5\%$  della dose somministrata) sono escrete nel latte dei ratti. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. L'allattamento deve essere interrotto durante il trattamento con Ofev.

#### Fertilità

Sulla base degli studi preclinici non esiste evidenza di compromissione della fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3). Da studi di tossicità cronica e subcronica, non vi è evidenza di compromissione della fertilità femminile nel ratto ad un livello di esposizione sistemica paragonabile al livello raggiunto con la dose massima raccomandata nell'uomo (MRHD) di 150 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.3).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Ofev altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere invitati a usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari durante il trattamento con Ofev.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza

Nintedanib è stato studiato in studi clinici su 1.529 pazienti con IPF. I dati di sicurezza forniti di seguito sono basati sui due studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo su 1.061 pazienti, che confrontavano il trattamento con nintedanib 150 mg due volte al giorno rispetto al placebo per 52 settimane (INPULSIS-1 e INPULSIS-2), e basati sui dati osservati durante il periodo successivo all'immissione in commercio.

Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza associate all'uso di nintedanib includevano diarrea, nausea e vomito, dolore addominale, diminuzione dell'appetito, diminuzione del peso e aumento degli enzimi epatici.

Per la gestione di alcune reazioni avverse, fare riferimento al paragrafo 4.4.

### Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente fornisce un riassunto delle reazioni avverse secondo la classificazione per sistemi e organi MedDRA (SOC) e per categorie di frequenza.

La Tabella 1 riassume le frequenze delle reazioni avverse al medicinale (ADR) segnalate nel gruppo nintedanib (638 pazienti) aggregate dai due studi clinici di fase III controllati verso placebo della durata di 52 settimane o nel periodo successivo all'immissione in commercio.

Le categorie di frequenza sono definite secondo la convenzione seguente:  
molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ogni gruppo di frequenza le reazioni avverse sono presentate per ordine di gravità decrescente.

**Tabella 1: Riassunto delle ADR per categoria di frequenza**

<b>Frequenza</b>	<b>Molto comune (<math>\geq 1/10</math>)</b>	<b>Comune (<math>\geq 1/100 &lt; 1/10</math>)</b>	<b>Non comune (<math>\geq 1/1.000 &lt; 1/100</math>)</b>	<b>Non nota</b>
<b>Classificazione per sistemi e organi</b>				
Patologie del sistema emolinfopoietico			Trombocitopenia	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Diminuzione del peso, Appetito ridotto	Disidratazione	
Patologie cardiache			Infarto miocardico	
Patologie vascolari		Sanguinamento (vedere paragrafo 4.4)	Ipertensione	
Patologie gastrointestinali	Diarrea, Nausea, Dolore addominale	Vomito	Pancreatite	
Patologie epatobiliari	Aumento degli enzimi epatici	Aumento dell'alanina aminotransferasi (ALT), Aumento dell'aspartato aminotransferasi (AST), Aumento della gamma glutamyl transferasi (GGT)	Danno epatico indotto da farmaci, Iperbilirubinemia, Aumento della fosfatasi alcalina ematica (ALP)	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea	Prurito	
Patologie renali e urinarie				Insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4)



## Descrizione di reazioni avverse selezionate

### *Diarrea*

La diarrea è stata riportata nel 62,4% dei pazienti trattati con nintedanib. L'evento è stato segnalato con intensità severa nel 3,3% dei pazienti trattati con nintedanib. Oltre i due terzi dei pazienti che hanno manifestato diarrea hanno segnalato la prima insorgenza durante i primi tre mesi di trattamento. La diarrea ha determinato l'interruzione permanente del trattamento nel 4,4% dei pazienti; negli altri casi gli eventi erano trattati con terapia antidiarroica, riduzione della dose o sospensione temporanea del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

### *Aumento degli enzimi epatici*

Aumenti degli enzimi epatici (vedere paragrafo 4.4) sono stati riportati nel 13,6% dei pazienti trattati con nintedanib. Gli aumenti degli enzimi epatici erano reversibili e non erano associati a patologie epatiche clinicamente manifeste.

Per maggiori informazioni sulle popolazioni speciali, sulle misure raccomandate e sugli aggiustamenti della dose in caso di diarrea e aumento degli enzimi epatici, fare riferimento rispettivamente ai paragrafi 4.4 e 4.2.

## Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Non esiste un antidoto specifico né un trattamento per il sovradosaggio da Ofev. Due pazienti inclusi nel programma oncologico hanno riportato un sovradosaggio massimo di 600 mg due volte al giorno fino a otto giorni. Le reazioni avverse osservate erano coerenti con il profilo di sicurezza noto per nintedanib, cioè aumento degli enzimi epatici e sintomi gastrointestinali. Tali reazioni avverse si sono risolte in entrambi i pazienti. Negli studi INPULSIS, un paziente è stato inavvertitamente esposto ad una dose di 600 mg al giorno per un totale di 21 giorni. Si è verificato un evento avverso non grave (nasofaringite) risoltosi durante il periodo di dose non corretta, mentre non sono insorti altri eventi. In caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere interrotto e devono essere avviate adeguate misure generali di supporto.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, inibitori della protein chinasi, codice ATC: L01XE31

### Meccanismo d'azione

Nintedanib è una piccola molecola che inibisce l'attività dei recettori tirosin-chinasici per il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGFR)  $\alpha$  e  $\beta$ , il fattore di crescita dei fibroblasti (FGFR) 1-3 e il VEGFR 1-3. Nintedanib si lega in modo competitivo al sito di legame per l'adenosina trifosfato (ATP) di questi recettori e blocca la segnalazione intracellulare. Inoltre nintedanib inibisce le chinasi Flt-3 (proteina tirosin chinasi Fms-simile), Lck (proteina tirosin chinasi linfocito-specifica), Lyn (proteina tirosin chinasi lyn) e Src (proteina tirosin chinasi proto-oncogene src).

### Effetti farmacodinamici

Nintedanib inibisce l'attivazione delle cascate di segnali FGFR e PDGFR che sono coinvolte in modo cruciale nella proliferazione, migrazione e differenziazione dei fibroblasti/miofibroblasti polmonari, ossia le cellule caratteristiche della fibrosi polmonare idiopatica. Il potenziale impatto dell'inibizione del VEGFR con nintedanib e l'attività anti-angiogenica di nintedanib sulla patologia IPF non sono del tutto noti al momento. Nei modelli patologici preclinici della fibrosi polmonare, nintedanib esercita una potente attività anti-fibrotica e antinfiammatoria. Nei pazienti con IPF nintedanib inibisce la proliferazione, la migrazione e la trasformazione da fibroblasto a miofibroblasto dei fibroblasti polmonari umani.

### Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia clinica di nintedanib è stata studiata nei pazienti con IPF in due studi di fase III, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo con disegno identico (INPULSIS-1 (1199.32) e INPULSIS-2 (1199.34)). I pazienti con capacità vitale forzata (CVF) basale < 50% rispetto al valore teorico o capacità di diffusione del monossido di carbonio al basale (DLCO, corretta per il valore di emoglobina) < 30% rispetto al valore teorico sono stati esclusi dagli studi. I pazienti sono stati randomizzati con un rapporto di 3:2 al trattamento con Ofev 150 mg o placebo due volte al giorno per 52 settimane.

L'obiettivo primario era il tasso annuale di declino della capacità vitale forzata (CVF). Gli obiettivi secondari principali erano il cambiamento rispetto al basale del punteggio totale del Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) a 52 settimane e il tempo alla prima esacerbazione acuta dell'IPF.

### Tasso annuale di declino della CVF

Il tasso annuale di declino della CVF (in mL) era significativamente ridotto nei pazienti che hanno ricevuto nintedanib rispetto ai pazienti che hanno ricevuto placebo. L'effetto del trattamento è risultato coerente in entrambi gli studi. Vedere la Tabella 2 per i risultati individuali e aggregati.

**Tabella 2: Tasso annuale di declino della CVF (mL) negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e relativi dati aggregati - gruppi di trattamento**

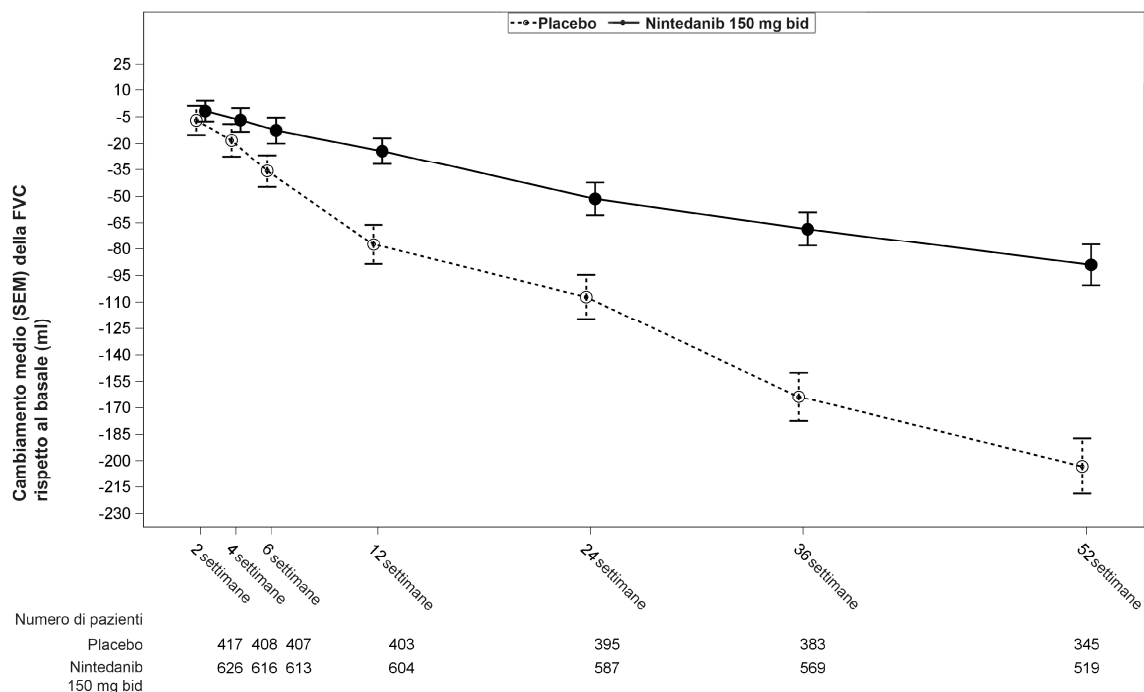
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Dati aggregati	
	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	204	309	219	329	423	638
Tasso <sup>1</sup> (ES) di declino in 52 settimane	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Confronto verso placebo						
Differenza <sup>1</sup>		125,3		93,7		109,9
IC 95%		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
valore p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
<sup>1</sup> Stimato in base a un modello di regressione a coefficienti casuali. IC: intervallo di confidenza						

La robustezza dell'effetto di nintedanib nella riduzione del tasso annuale di declino della CVF è stata confermata in tutte le analisi di sensibilità pre-specificate. Per i pazienti con dati mancanti, l'analisi primaria ha considerato che il declino della CVF dopo l'ultimo valore osservato sarebbe stato simile al declino rilevato nei pazienti nello stesso gruppo di trattamento. In un'analisi di sensitività che ha assunto che per i pazienti con dati mancanti alla settimana 52 il declino dopo l'ultimo valore osservato sarebbe stato come nel paziente in trattamento con placebo, la differenza nel tasso annuale di declino

fra nintedanib e placebo è risultata di 113,9 mL/anno (IC 95% 69,2; 158,5) in INPULSIS-1 e di 83,3 mL/anno (IC 95% 37,6; 129,0) in INPULSIS-2.

Inoltre, sono stati osservati effetti simili su altri obiettivi relativi alla funzionalità polmonare, ad esempio il cambiamento rispetto al basale della CVF alla settimana 52 e le analisi dei CVF responder, fornendo ulteriori conferme sugli effetti di nintedanib sul rallentamento della progressione della malattia. Vedere la Figura 1 per l'andamento nel tempo del declino rispetto al basale in entrambi i gruppi di trattamento, in base all'analisi dei dati aggregati degli studi INPULSIS-1 e INPULSIS-2.

**Figura 1: Media (ESM, errore standard della media) del cambiamento della CVF rispetto al basale osservata nel tempo (mL), dati aggregati degli studi INPULSIS-1 e INPULSIS-2**



bid = due volte al giorno

### Analisi CVF responder

In entrambi gli studi INPULSIS, la proporzione di CVF responder, definita come i pazienti con un declino assoluto della % di CVF prevista in misura non superiore al 5% (una soglia indicativa dell'aumento del rischio di mortalità nell'IPF) era significativamente superiore nel gruppo nintedanib rispetto al gruppo placebo. Risultati simili sono stati osservati nelle analisi che hanno utilizzato una soglia conservativa del 10%. Vedere la Tabella 3 per i risultati individuali e aggregati.

**Tabella 3: Proporzione di CVF responder a 52 settimane negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e relativi dati aggregati - gruppi di trattamento**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Dati aggregati	
	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero di pazienti analizzati	204	309	219	329	423	638
<b>Soglia 5%</b>						
Numero (%) di responder CVF <sup>1</sup>	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Confronto verso placebo						
<i>Odds ratio</i>		1,85		1,79		1,84
IC 95%		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
valore p <sup>2</sup>		0,0010		0,0011		< 0,0001
<b>Soglia 10%</b>						
Numero (%) di responder CVF <sup>1</sup>	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Confronto verso placebo						
<i>Odds ratio</i>		1,91		1,29		1,58
IC 95%		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
valore p <sup>2</sup>		0,0007		0,1833		0,0007

<sup>1</sup>I pazienti responder sono pazienti che non hanno un declino assoluto superiore al 5% o superiore al 10% nella % di CVF prevista, in base alla soglia stabilita e con una valutazione della CVF a 52 settimane.

<sup>2</sup>Basato su regressione logistica.

**Tempo alla progressione (declino assoluto  $\geq$  10% della % di CVF prevista o decesso)**

In entrambi gli studi INPULSIS, il rischio di progressione era ridotto in modo statisticamente significativo per i pazienti trattati con nintedanib rispetto al placebo. Nell'analisi dei dati aggregati, l'HR era di 0,60, indicando una riduzione del 40% del rischio di progressione nei pazienti trattati con nintedanib rispetto al placebo.

**Tabella 4: Frequenza dei pazienti con  $\geq 10\%$  declino assoluto della % di CVF prevista o decesso nelle 52 settimane e tempo alla progressione negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e nei relativi dati aggregati - gruppi di trattamento**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Dati aggregati	
	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero a rischio	204	309	219	329	423	638
Pazienti che hanno manifestato eventi, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Confronto verso placebo <sup>1</sup>						
valore p <sup>2</sup>		0,0001		0,0054		< 0,0001
Hazard ratio <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
IC 95%		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)
<sup>1</sup> Basato su dati raccolti fino a 372 giorni (52 settimane + margine di 7 giorni). <sup>2</sup> Basato sul test dei ranghi logaritmici. <sup>3</sup> Basato sul modello della regressione di Cox.						

#### Cambiamento rispetto al basale nel punteggio totale SGRQ alla settimana 52

Il punteggio totale SGRQ che misura la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) è stato analizzato a 52 settimane. In INPULSIS-2, i pazienti che ricevevano placebo avevano un maggiore aumento rispetto al basale del punteggio totale del SGRQ rispetto ai pazienti che ricevevano nintedanib 150 mg due volte al giorno. Il deterioramento della HRQoL era inferiore nel gruppo nintedanib; la differenza fra i gruppi di trattamento era statisticamente significativa (-2,69; IC 95%: -4,95; -0,43; p=0,0197).

In INPULSIS-1, l'aumento rispetto al basale del punteggio totale del SGRQ alla settimana 52 era di entità paragonabile fra nintedanib e placebo (differenza fra i gruppi di trattamento: -0,05; IC 95%: -2,50; 2,40; p=0,9657). Nell'analisi aggregata degli studi INPULSIS, il cambiamento medio stimato rispetto al basale alla settimana 52 nel punteggio totale SGRQ era inferiore nel gruppo nintedanib (3,53) rispetto al gruppo placebo (4,96), con una differenza fra i gruppi di trattamento di -1,43 (IC 95%: -3,09; 0,23; p=0,0923). Complessivamente, l'effetto di nintedanib sulla qualità della vita correlata alla salute misurato tramite il punteggio totale del SGRQ è modesto, indicando un peggioramento inferiore rispetto al placebo.

#### Tempo alla prima riacutizzazione acuta dell'IPF

Nello studio INPULSIS-2, il rischio della prima riacutizzazione acuta dell'IPF nelle 52 settimane era significativamente ridotto nei pazienti che ricevevano nintedanib rispetto al placebo; nello studio INPULSIS-1 non vi era differenza fra i gruppi di trattamento. Nell'analisi dei dati aggregati degli studi INPULSIS, è stato osservato un rischio della prima riacutizzazione acuta dell'IPF minore nei pazienti che ricevevano nintedanib rispetto al placebo. Vedere la Tabella 5 per i risultati individuali e aggregati.

**Tabella 5: Frequenza dei pazienti con riacutizzazioni acute dell'IPF nelle 52 settimane e tempo alla prima riacutizzazione; analisi basate sugli eventi segnalati dagli investigatori negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e nei relativi dati aggregati - gruppi di trattamento**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Dati aggregati	
	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero a rischio	204	309	219	329	423	638
Pazienti che hanno manifestato eventi, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Confronto verso placebo <sup>1</sup>						
valore p <sup>2</sup>		0,6728		0,0050		0,0823
<i>Hazard ratio</i> <sup>3</sup>		1,15		0,38		0,64
IC 95%		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)
<sup>1</sup> Basato su dati raccolti fino a 372 giorni (52 settimane + margine di 7 giorni). <sup>2</sup> Basato sul test dei ranghi logaritmici. <sup>3</sup> Basato sul modello della regressione di Cox.						

Tutti gli eventi avversi riportati dall'investigatore come riacutizzazione acuta dell'IPF sono stati aggiudicati in cieco da un apposito comitato. Sui dati aggregati è stata eseguita un'analisi di sensibilità pre-specificata del tempo alla prima riacutizzazione acuta aggiudicata “confermata” o “sospetta” dell'IPF. La frequenza dei pazienti con almeno 1 riacutizzazione aggiudicata verificatasi entro 52 settimane era inferiore nel gruppo nintedanib (1,9% dei pazienti) rispetto al gruppo placebo (5,7% dei pazienti). L'analisi del tempo all'evento condotta sugli eventi aggiudicati di riacutizzazione usando i dati aggregati ha prodotto un hazard ratio (HR) di 0,32 (IC 95% 0,16; 0,65; p=0,0010). Ciò indica che il rischio di avere una prima riacutizzazione acuta aggiudicata di IPF era inferiore in modo statisticamente significativo nel gruppo nintedanib, rispetto al gruppo placebo in qualsiasi momento.

#### Analisi della sopravvivenza

Nell'analisi pre-specificata dei dati aggregati sulla sopravvivenza negli studi INPULSIS, la mortalità complessiva nelle 52 settimane era inferiore nel gruppo nintedanib (5,5%) rispetto al gruppo placebo (7,8%). L'analisi del tempo al decesso ha prodotto un HR di 0,70 (IC 95% 0,43; 1,12; p=0,1399). I risultati di tutti gli obiettivi relativi alla sopravvivenza (quali la mortalità in trattamento e la mortalità respiratoria) hanno mostrato una costante differenza numerica in favore di nintedanib.

**Tabella 6: Mortalità per tutte le cause a 52 settimane negli studi INPULSIS-1, INPULSIS-2 e relativi dati aggregati - gruppi di trattamento**

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 Dati aggregati	
	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno	Placebo	Ofev 150 mg due volte al giorno
Numero a rischio	204	309	219	329	423	638
Pazienti che hanno manifestato eventi, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Confronto verso placebo <sup>1</sup>						
valore p <sup>2</sup>		0,2880		0,2995		0,1399
Hazard ratio <sup>3</sup>		0,63		0,74		0,70
IC 95%		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)
<sup>1</sup> Basato su dati raccolti fino a 372 giorni (52 settimane + margine di 7 giorni). <sup>2</sup> Basato sul test dei ranghi logaritmici. <sup>3</sup> Basato sul modello della regressione di Cox.						

Evidenze di supporto dai risultati dello studio clinico di fase II (1199.30) con Ofev 150 mg due volte al giorno

Un'ulteriore evidenza di efficacia è fornita dallo studio di fase II randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, dose-finding che includeva un gruppo trattato con nintedanib 150 mg due volte al giorno.

L'obiettivo primario, ovvero il tasso di declino della CVF in 52 settimane era inferiore nel braccio con nintedanib (-0,060 L/anno, N=84) rispetto al braccio del placebo (-0,190 L/anno, N=83). La differenza stimata fra i gruppi di trattamento era di 0,131 L/anno (IC 95% 0,027; 0,235). La differenza fra i gruppi di trattamento ha raggiunto la significatività statistica nominale (p=0,0136).

Il cambiamento medio stimato dal basale nel punteggio totale del SGRQ a 52 settimane era di 5,46 per il placebo, indicando un peggioramento della qualità della vita correlata alla salute, e di -0,66 per nintedanib, indicando una qualità della vita correlata alla salute più stabile. La differenza media stimata per nintedanib rispetto al placebo era di -6,12 (IC 95%: -10,57; -1,67; p=0,0071).

Il numero di pazienti con riacutizzazioni acute di IPF in 52 settimane era inferiore nel gruppo nintedanib (2,3%, N=86) rispetto al placebo (13,8%, N=87). L'hazard ratio stimato di nintedanib rispetto al placebo era di 0,16 (IC 95% 0,04; 0,71; p=0,0054).

Ulteriori dati dello studio INJOURNEY di fase IV con Ofev 150 mg due volte al giorno in associazione con pirfenidone:

Il trattamento di nintedanib in concomitanza con pirfenidone è stato valutato in uno studio esplorativo, randomizzato, in aperto su nintedanib 150 mg due volte al giorno con aggiunta di pirfenidone (titolato a 801 mg tre volte al giorno) rispetto al solo nintedanib 150 mg due volte al giorno su 105 pazienti randomizzati per 12 settimane. L'endpoint primario era la percentuale di pazienti con eventi avversi gastrointestinali dal basale alla settimana 12. Gli eventi avversi gastrointestinali sono stati frequenti e in linea con il profilo di sicurezza definito per ciascun componente. Diarrea, nausea e vomito sono stati gli eventi avversi più frequenti segnalati in 20 (37,7%) pazienti contro 16 (31,4%), in 22 (41,5%) contro 6 (11,8%) e in 15 (28,3%) contro 6 (11,8%) pazienti, trattati rispettivamente con pirfenidone in aggiunta a nintedanib rispetto al solo nintedanib.

I cambiamenti assoluti medi (ES) in termini di CVF dal basale alla settimana 12 sono stati -13,3 (17,4) mL nei pazienti trattati con nintedanib con aggiunta di pirfenidone (n=48) rispetto a -40,9 (31,4) mL nei pazienti trattati con solo nintedanib (n=44).

### Intervallo QT

In uno studio dedicato su pazienti con carcinoma a cellule renali, sono state registrate le misure degli intervalli QT/QTc ed è stato mostrato che una dose orale singola di 200 mg di nintedanib o dosi orali multiple di 200 mg di nintedanib somministrate due volte al giorno per 15 giorni non hanno prolungato l'intervallo QTcF.

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi con Ofev in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per l'IPF (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Nintedanib ha raggiunto le concentrazioni plasmatiche massime circa 2-4 ore dopo la somministrazione per via orale di capsule molli di gelatina a stomaco pieno (intervallo 0,5-8 ore). La biodisponibilità assoluta di una dose di 100 mg era pari al 4,69% (IC 90%: 3,615 - 6,078) nei volontari sani. L'assorbimento e la biodisponibilità sono ridotti dagli effetti del trasportatore e in maniera significativa dal metabolismo di primo passaggio. La proporzionalità della dose era dimostrata dall'aumento dell'esposizione a nintedanib (intervallo della dose 50-450 mg una volta al giorno e 150-300 mg due volte al giorno). Le concentrazioni plasmatiche allo stato stazionario sono state raggiunte al massimo entro una settimana di somministrazione.

Dopo l'assunzione di cibo l'esposizione a nintedanib aumentava di circa il 20% rispetto alla somministrazione in condizioni di digiuno (IC: 95,3 - 152,5%) e l'assorbimento ne risultava rallentato ( $t_{max}$  mediano a digiuno: 2,00 ore; a stomaco pieno: 3,98 ore).

### Distribuzione

Nintedanib segue una cinetica di distribuzione almeno bifasica. Dopo l'infusione endovenosa è stato osservato un volume elevato di distribuzione ( $V_{ss}$ : 1.050 L, 45,0% gCV).

Il legame proteico *in vitro* di nintedanib nel plasma umano era elevato, con una frazione legata pari al 97,8%. L'albumina sierica è considerata la proteina con maggiore capacità di legame. Nintedanib è distribuito principalmente nel plasma, con un rapporto sangue/plasma pari a 0,869.

### Biotrasformazione

La reazione metabolica prevalente per nintedanib è la scissione idrolitica tramite le esterasi, che porta alla formazione di BIBF 1202 con il gruppo funzionale acido libero. BIBF 1202 viene successivamente glucuronidato dagli enzimi uridina 5'-difosfoglucuronosiltransferasi (UGT), nello specifico da UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 e UGT 1A10, a BIBF 1202 glucuronide.

Solo una quantità ridotta della biotrasformazione di nintedanib era a carico del CYP, in cui il principale enzima coinvolto era CYP 3A4. Non è stato possibile rilevare il principale metabolita CYP-dipendente nel plasma nello studio ADME condotto sull'uomo. *In vitro*, il metabolismo CYP-dipendente era responsabile di circa il 5%, rispetto al 25% della scissione degli esteri. Nintedanib, BIBF 1202 e BIBF 1202 glucuronide non inibivano né inducevano gli enzimi CYP negli studi preclinici. Non si prevedono pertanto interazioni farmacologiche tra nintedanib e i substrati, gli inibitori o gli induttori del CYP.

### Eliminazione

La clearance plasmatica totale dopo l'infusione endovenosa era elevata (CL: 1,390 mL/min, 28,8% gCV). L'escrezione urinaria del principio attivo non modificato entro 48 ore era pari allo 0,05% della dose (31,5% gCV) dopo la somministrazione orale e pari a circa l'1,4% della dose (24,2% gCV) dopo la somministrazione endovenosa; la clearance renale era pari a 20 mL/min (32,6% gCV). La principale via di eliminazione della radioattività correlata al medicinale dopo somministrazione orale di [ $^{14}$ C] nintedanib era l'escrezione per via fecale/biliare (93,4% della dose, 2,61% gCV). Il contributo all'escrezione renale della clearance totale era basso (0,649% della dose, 26,3% gCV). Il recupero



globale era considerato completo (oltre il 90%) entro i 4 giorni successivi alla somministrazione. L'emivita terminale di nintedanib era tra 10 e 15 ore (gCV pari a circa il 50%).

#### Linearità/Non linearità

La farmacocinetica (PK) di nintedanib può essere considerata lineare rispetto al tempo (cioè i dati per la dose singola possono essere estrapolati per ottenere i dati per la dose multipla). L'accumulo con somministrazioni multiple era pari a 1,04 volte per la  $C_{max}$  e 1,38 volte per l' $AUC_{\tau}$ . Le concentrazioni minime di nintedanib erano stabili per oltre un anno.

#### Trasporto

Nintedanib è un substrato della P-gp. Per il potenziale di interazione di nintedanib con questo trasportatore, vedere paragrafo 4.5. Nintedanib non si è dimostrato un substrato né un inibitore di OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 o MRP-2 *in vitro*. Nintedanib non si è dimostrato un substrato di BCRP. *In vitro* è stato osservato solo un debole potenziale inibitorio per OCT-1, BCRP e P-gp, ritenuto di rilevanza clinica ridotta. La stessa caratteristica è stata osservata per nintedanib come substrato di OCT-1.

#### Analisi farmacocinetica di popolazione nelle popolazioni speciali

Le proprietà farmacocinetiche di nintedanib erano simili nei volontari sani, nei pazienti con IPF e nei pazienti oncologici. In base ai risultati di un'analisi di farmacocinetica di popolazione (PopPK) condotta su pazienti con IPF e carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) (N=1.191) e in base a ricerche descrittive, l'esposizione a nintedanib non era influenzata dal sesso (corretto in base al peso corporeo), dalla compromissione renale lieve e moderata (stimata in base alla clearance della creatinina), dal consumo di alcol e dal genotipo P-gp. Le analisi PopPK hanno indicato effetti moderati sull'esposizione a nintedanib in base all'età, al peso corporeo e all'etnia (vedere di seguito). In base all'elevata variabilità interindividuale osservata nell'esposizione, questi effetti non sono considerati clinicamente rilevanti (vedere paragrafo 4.4).

#### *Età*

L'esposizione a nintedanib aumenta in modo lineare con l'età. L' $AUC_{\tau,ss}$  era diminuita del 16% per un paziente di 45 anni ed era aumentata del 13% per un paziente di 76 anni rispetto ad un paziente con età pari alla mediana di 62 anni. L'intervallo di età coperto dall'analisi era dai 29 agli 85 anni; circa il 5% della popolazione aveva più di 75 anni. In base ad un modello PopPK, è stato osservato un aumento dell'esposizione a nintedanib di circa il 20-25% nei pazienti di età  $\geq 75$  anni rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni.

Non sono stati condotti studi su popolazioni pediatriche.

#### *Peso corporeo*

È stata osservata una correlazione inversa fra peso corporeo ed esposizione a nintedanib. L' $AUC_{\tau,ss}$  era aumentata del 25% per un paziente di 50 kg (5° percentile) ed era diminuita del 19% per un paziente di 100 kg (95° percentile) rispetto ad un paziente con il peso mediano di 71,5 kg.

#### *Etnia*

L'esposizione media della popolazione a nintedanib era maggiore del 33–50% nei pazienti cinesi, taiwanesi e indiani ed era maggiore del 16% nei pazienti giapponesi, mentre era inferiore del 16–22% nei pazienti coreani rispetto ai pazienti caucasici (dati corretti in base al peso corporeo). I dati disponibili sui soggetti di etnia africana erano molto limitati, ma rientravano nello stesso range dei dati disponibili per i soggetti caucasici.

#### *Compromissione epatica*

In uno specifico studio di fase I su dose singola confrontato con soggetti sani, l'esposizione a nintedanib in base alla  $C_{max}$  e all' $AUC$  era di 2,2 volte maggiore nei volontari con compromissione epatica lieve (Child Pugh A, 90% IC 1,3-3,7 per  $C_{max}$  e 1,2-3,8 per  $AUC$  rispettivamente). Nei volontari con compromissione epatica moderata (Child Pugh B) l'esposizione era rispettivamente di 7,6 volte maggiore in base alla  $C_{max}$  (90% IC 4,4-13,2) e di 8,7 volte maggiore (90% IC 5,7-13,1) in

base all'AUC, rispetto ai volontari sani. I soggetti con compromissione epatica severa (Child Pugh C) non sono stati studiati.

#### *Trattamento in concomitanza con pirfenidone*

Il trattamento di nintedanib in concomitanza con pirfenidone è stato valutato in uno studio farmacocinetico dedicato su pazienti con IPF. Il gruppo 1 ha ricevuto un'unica dose di nintedanib 150 mg prima e dopo titolazione di pirfenidone a 801 mg tre volte al giorno in condizioni di stabilità clinica (N=20 pazienti trattati). Il gruppo 2 ha ricevuto un trattamento in condizioni di stabilità clinica di pirfenidone 801 mg tre volte al giorno e ne è stato definito il profilo PK prima e dopo almeno 7 giorni di trattamento in concomitanza con nintedanib 150 mg due volte al giorno (N=17 pazienti trattati). Nel gruppo 1, le percentuali geometriche medie aggiustate (intervallo di confidenza (IC) 90%) erano pari al 93% (57% - 151%) e al 96% (70% - 131%) rispettivamente per la  $C_{max}$  e l' $AUC_{0-tz}$  di nintedanib (n=12 per confronto intraindividuo). Nel gruppo 2, le percentuali geometriche medie aggiustate (intervallo di confidenza (IC) 90%) erano pari al 97% (86% - 110%) e al 95% (86% - 106%) rispettivamente per la  $C_{max,ss}$  e l' $AUC_{\tau,ss}$  di pirfenidone (n=12 per confronto intraindividuo).

Sulla base dei risultati, non vi è alcuna evidenza di un'interazione farmacocinetica rilevante farmaco-farmaco tra nintedanib e pirfenidone somministrati in associazione (vedere paragrafo 4.4).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Tossicologia generale

Gli studi di tossicità a dose singola nel ratto e nel topo hanno indicato un basso potenziale di tossicità acuta per nintedanib. Negli studi di tossicità a dose ripetuta nel ratto, gli effetti avversi (ad esempio ispessimento delle placche epifisarie, lesioni a carico degli incisivi) erano correlati principalmente al meccanismo d'azione di nintedanib (cioè inibizione del VEGFR-2). Queste modifiche sono note per altri inibitori del VEGFR-2 e possono essere considerate effetti di classe.

In studi di tossicità condotti su animali non roditori sono stati osservati diarrea e vomito, accompagnati da riduzione del consumo di cibo e da perdita di peso corporeo.

Non vi era evidenza di aumenti degli enzimi epatici nel ratto, nel cane e nelle scimmie *Cynomolgus*. Lievi aumenti degli enzimi epatici, non dovuti ad effetti avversi come la diarrea, sono stati osservati solo nelle scimmie Rhesus.

#### Tossicità riproduttiva

Nel ratto, la mortalità embrio-fetale e gli effetti teratogeni sono stati osservati a livelli di esposizione inferiori all'esposizione umana alla MRHD di 150 mg due volte al giorno. Inoltre sono stati osservati effetti sullo sviluppo dello scheletro assiale e sullo sviluppo delle grandi arterie, a livelli di esposizione sub-terapeutici.

Nel coniglio, la mortalità embrio-fetale e gli effetti teratogeni sono stati osservati ad un'esposizione di circa 3 volte superiore rispetto alla MRHD; tuttavia sono stati notati effetti ambigui sullo sviluppo embrio-fetale dello scheletro assiale e del cuore già ad un'esposizione inferiore alla MRHD di 150 mg due volte al giorno.

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nel ratto, sono stati osservati effetti sullo sviluppo pre- e post-natale ad un'esposizione inferiore rispetto alla MRHD.

Uno studio sulla fertilità maschile e sulle fasi iniziali dello sviluppo embrionale fino all'impianto, condotto sui ratti, non ha rivelato effetti sull'apparato riproduttivo maschile e sulla fertilità maschile.

Nel ratto, piccole quantità di nintedanib radiomarcato e/o dei suoi metaboliti sono escrete nel latte ( $\leq 0,5\%$  della dose somministrata).

Da studi di carcinogenicità della durata di 2 anni condotti su topi e ratti non è risultata evidenza di potenziale cancerogeno di nintedanib.

Gli studi di genotossicità non hanno indicato potenziale mutageno per nintedanib.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Contenuto della capsula  
trigliceridi a catena media  
gliceridi semisintetici solidi  
lecitina (soia) (E322)

Capsula  
gelatina  
glicerolo (85%)  
titanio diossido (E171)  
ferro ossido rosso (E172)  
ferro ossido giallo (E172)

Inchiostro  
gomma lacca  
ferro ossido nero (E172)  
glicole propilenico (E1520)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Ofev 100 mg capsule molli/Ofev 150 mg capsule molli sono disponibili nelle seguenti confezioni:  
- 30 x 1 capsule molli in blister perforati in alluminio/alluminio divisibili per dose unitaria  
- 60 x 1 capsule molli in blister perforati in alluminio/alluminio divisibili per dose unitaria

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/979/001  
EU/1/14/979/002  
EU/1/14/979/003  
EU/1/14/979/004

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 15 gennaio 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**



## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Scatola esterna**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ofev 100 mg capsule molli  
nintedanib

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 100 mg di nintedanib (come esilato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lecitina di soia. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 x 1 capsule molli  
60 x 1 capsule molli

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ofev 100 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC: {numero} [codice del prodotto]  
SN: {numero} [numero di serie]  
NN: {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

**Scatola esterna**

### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ofev 150 mg capsule molli  
nintedanib

### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula contiene 150 mg di nintedanib (come esilato).

### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lecitina di soia. Leggere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 x 1 capsule molli  
60 x 1 capsule molli

### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso orale.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

### **6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

### **7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

### **8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

### **9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ofev 150 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC: {numero} [codice del prodotto]  
SN: {numero} [numero di serie]  
NN: {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ofev 100 mg capsule  
nintedanib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Non aprire prima dell'uso.

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**

**Blister**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Ofev 150 mg capsule  
nintedanib

**2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Boehringer Ingelheim (logo)

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. ALTRO**

Non aprire prima dell'uso.

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Ofev 100 mg capsule molli Nintedanib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Ofev e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ofev
3. Come prendere Ofev
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ofev
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### **1. Cos'è Ofev e a cosa serve**

Ofev contiene il principio attivo nintedanib ed è usato per il trattamento della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF).

L'IPF è una condizione in cui il tessuto dei polmoni con il passare del tempo diventa spesso, rigido e presenta cicatrici. Di conseguenza, le cicatrici riducono la capacità di trasferire ossigeno dai polmoni alla circolazione del sangue, rendendo difficile la respirazione profonda. Ofev contribuisce a ridurre le cicatrici e la rigidità dei polmoni.

#### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Ofev**

##### **Non prenda Ofev:**

- se è allergico a nintedanib, alle arachidi o alla soia, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).



## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Ofev,

- se ha, o ha mai avuto in passato, problemi al fegato,
- se ha, o ha mai avuto in passato, problemi renali,
- se ha, o ha mai avuto in passato, problemi di sanguinamento,
- se prende medicinali che fluidificano il sangue (ad esempio warfarin, fenprocumone o eparina) per prevenire coaguli di sangue,
- se prende pirfenidone, che può portare a un aumento del rischio di manifestare diarrea, nausea, vomito e problemi al fegato,
- se ha, o ha mai avuto in passato, problemi al cuore (ad esempio un attacco cardiaco),
- se ha subito recentemente un intervento chirurgico. Nintedanib può modificare la guarigione delle ferite. Pertanto il trattamento con Ofev verrà di norma interrotto per un certo periodo in caso di intervento chirurgico. Il medico deciderà quando potrà riprendere il trattamento con questo medicinale.

In base a queste informazioni il medico può eseguire degli esami del sangue, ad esempio per controllare la funzionalità del fegato. Il medico discuterà i risultati degli esami con lei e deciderà se lei può ricevere Ofev.

Informi immediatamente il medico mentre prende questo medicinale

- se manifesta diarrea. È fondamentale trattare precocemente la diarrea (vedere paragrafo 4);
- se manifesta vomito o malessere (nausea);
- se presenta sintomi inspiegabili quali ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi (ittero), urine scure o marroni (del colore del tè), dolore alla parte superiore destra della zona dello stomaco (addome), sanguinamento o lividi che compaiono più facilmente del solito o sensazione di stanchezza. Possono essere sintomi di gravi problemi al fegato;
- se ha dolore forte allo stomaco, febbre, brividi, sensazione di malessere, vomito o rigidità o gonfiore addominale, poiché possono essere sintomi di un'apertura nella parete dell'intestino ("perforazione gastrointestinale"). Informi il medico anche se ha sofferto di ulcere peptiche o di malattia diverticolare in passato oppure se è in trattamento concomitante con farmaci antinfiammatori (FANS) (utilizzati per alleviare il dolore e trattare il gonfiore) o steroidi (utilizzati per le infiammazioni e le allergie), perché ciò può aumentare questo rischio;
- se ha dolore, gonfiore, arrossamento o calore ad un arto, poiché possono essere sintomi di un coagulo di sangue in una vena (un tipo di vaso sanguigno);
- se sente pressione o dolore al petto, particolarmente sul lato sinistro del corpo, dolore al collo, alla mandibola, alla spalla o al braccio, battito accelerato, respiro corto, nausea, vomito, poiché possono essere i sintomi di un attacco cardiaco;
- se ha un sanguinamento importante.

## **Bambini e adolescenti**

Ofev non deve essere assunto dai bambini e dagli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

## **Altri medicinali e Ofev**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali a base di erbe e i medicinali senza prescrizione medica.

Ofev può interagire con alcuni medicinali. I seguenti medicinali costituiscono alcuni esempi di medicinali che possono aumentare i livelli di nintedanib nel sangue, aumentando potenzialmente il rischio di effetti indesiderati (vedere paragrafo 4):

- un medicinale usato per trattare infezioni da funghi (ketoconazolo)
- un medicinale usato per trattare infezioni batteriche (eritromicina)
- un medicinale che modifica il sistema immunitario (ciclosporina)

I seguenti medicinali costituiscono alcuni esempi di medicinali che possono diminuire i livelli di nintedanib nel sangue, riducendo potenzialmente l'efficacia di Ofev:

- un antibiotico usato per trattare la tubercolosi (rifampicina)
- medicinali usati per trattare l'epilessia (carbamazepina, fenitoina)

- un medicinale a base di erbe per trattare la depressione (Erba di San Giovanni)

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non prenda questo medicinale durante la gravidanza, poiché può danneggiare il bambino e causare difetti alla nascita.

Le donne in età fertile devono usare una combinazione efficace di metodi contraccettivi, inclusi i metodi barriera come seconda forma contraccettiva, durante l'assunzione di Ofev e per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Analizzi con il medico i metodi contraccettivi più adatti al suo caso.

Informi immediatamente il medico o il farmacista se inizia una gravidanza durante il trattamento con Ofev.

Non allatti con latte materno durante il trattamento con Ofev, poiché è possibile il rischio di danni ai bambini allattati con latte materno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Ofev altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se non si sente bene, non deve guidare veicoli o usare macchinari.

### **Ofev contiene lecitina di soia**

Se è allergico alla soia o alle arachidi, non prenda questo medicinale (vedere paragrafo 2).

## **3. Come prendere Ofev**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una capsula da 100 mg due volte al giorno (per un totale di 200 mg al giorno). Prenda le capsule a 12 ore di distanza e ad orari simili ogni giorno, ad esempio una capsula al mattino e una capsula alla sera. Ciò assicura che venga mantenuta una quantità costante di nintedanib nel circolo sanguigno. Deglutire le capsule intere con acqua e non masticarle né frantumarle. Si raccomanda di prendere le capsule con il cibo, cioè durante un pasto oppure immediatamente prima o dopo.

Non prenda una dose superiore a quella raccomandata che è di due capsule di Ofev 100 mg al giorno.

Se non tollera la dose raccomandata di due capsule di Ofev 100 mg al giorno (vedere i possibili effetti indesiderati nel paragrafo 4) il medico può suggerirle di interrompere il trattamento con questo medicinale. Non riduca la dose né interrompa il trattamento senza aver consultato prima il medico.

### **Se prende più Ofev di quanto deve**

Si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

### **Se dimentica di prendere Ofev**

Non prenda due capsule nello stesso momento se ha dimenticato di prendere la dose precedente. Prenda la dose successiva da 100 mg di Ofev come programmato, all'orario successivo previsto, e raccomandato dal medico o dal farmacista.

### **Se interrompe il trattamento con Ofev**

Non interrompa il trattamento con Ofev senza prima consultare il medico. È importante prendere questo medicinale ogni giorno per tutto il periodo indicato dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Deve fare particolare attenzione se manifesta i seguenti effetti indesiderati durante il trattamento con Ofev:

**Diarrea** (*molto comune, può verificarsi in più di 1 paziente su 10*):

La diarrea può causare disidratazione: perdita di liquidi e di sali importanti (elettroliti, quali sodio o potassio) dall'organismo. Ai primi segni di diarrea beva molti liquidi e si rivolga immediatamente al medico. Inizi appena possibile un trattamento adeguato contro la diarrea, ad esempio con loperamide.

Durante il trattamento con questo medicinale sono stati inoltre osservati i seguenti effetti indesiderati:

*Effetti indesiderati molto comuni (possono verificarsi in più di 1 paziente su 10)*

- Sensazione di malessere (nausea)
- Dolore alla parte inferiore del corpo (addome)
- Anomalie negli esami del fegato

*Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 10)*

- Vomito
- Mancanza di appetito
- Perdita di peso
- Sanguinamento
- Eruzione cutanea

*Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 100)*

- Pancreatite
- Problemi gravi al fegato
- Conta piastrinica bassa (trombocitopenia)
- Pressione sanguigna elevata (ipertensione)
- Ittero, cioè una colorazione gialla della pelle e della parte bianca degli occhi dovuta a livelli elevati di bilirubina
- Prurito
- Attacco cardiaco

*Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)*

- Insufficienza renale

#### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il **sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### 5. Come conservare Ofev

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare Ofev a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usi questo medicinale se nota che il blister contenente le capsule è aperto o se una capsula è rotta.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Ofev**

- Il principio attivo è nintedanib. Ogni capsula contiene 100 mg di nintedanib (come esilato).
- Gli altri componenti sono:  
Contenuto della capsula: Trigliceridi saturi a catena media, gliceridi semisintetici solidi, lecitina di soia (E322)  
Capsula: Gelatina, glicerolo (85%), titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172)  
Inchiostro: Gomma lacca, ferro ossido nero (E172), glicole propilenico (E1520)

### **Descrizione dell'aspetto di Ofev e contenuto della confezione**

Le capsule di Ofev 100 mg capsule molli sono color pesca, opache, oblunghe, di gelatina molle su un lato sono stampati in nero il simbolo aziendale di Boehringer Ingelheim e il numero "100".

Sono disponibili due confezioni di Ofev 100 mg capsule molli:

- 30 x 1 capsule molli in blister perforati in alluminio/alluminio divisibili per dose unitaria
- 60 x 1 capsule molli in blister perforati in alluminio/alluminio divisibili per dose unitaria

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim 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 80 105-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

### Ofev 150 mg capsule molli Nintedanib

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio aggiuntivo. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Ofev e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Ofev
3. Come prendere Ofev
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Ofev
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Ofev e a cosa serve

Ofev contiene il principio attivo nintedanib ed è usato per il trattamento della Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF).

L'IPF è una condizione in cui il tessuto dei polmoni con il passare del tempo diventa spesso, rigido e presenta cicatrici. Di conseguenza, le cicatrici riducono la capacità di trasferire ossigeno dai polmoni alla circolazione del sangue, rendendo difficile la respirazione profonda. Ofev contribuisce a ridurre le cicatrici e la rigidità dei polmoni.

#### 2. Cosa deve sapere prima di prendere Ofev

##### Non prenda Ofev:

- se è allergico a nintedanib, alle arachidi o alla soia, o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

## **Avvertenze e precauzioni**

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Ofev,

- se ha, o ha mai avuto in passato, problemi al fegato,
- se ha, o ha mai avuto in passato, problemi renali,
- se ha, o ha mai avuto in passato, problemi di sanguinamento,
- se prende medicinali che fluidificano il sangue (ad esempio warfarin, fenprocumone o eparina) per prevenire coaguli di sangue,
- se prende pirfenidone, che può portare a un aumento del rischio di manifestare diarrea, nausea, vomito e problemi al fegato,
- se ha, o ha mai avuto in passato, problemi al cuore (ad esempio un attacco cardiaco),
- se ha subito recentemente un intervento chirurgico. Nintedanib può modificare la guarigione delle ferite. Pertanto il trattamento con Ofev verrà di norma interrotto per un certo periodo in caso di intervento chirurgico. Il medico deciderà quando potrà riprendere il trattamento con questo medicinale.

In base a queste informazioni il medico può eseguire degli esami del sangue, ad esempio per controllare la funzionalità del fegato. Il medico discuterà i risultati degli esami con lei e deciderà se lei può ricevere Ofev.

Informi immediatamente il medico mentre prende questo medicinale

- se manifesta diarrea. È fondamentale trattare precocemente la diarrea (vedere paragrafo 4);
- se manifesta vomito o malessere (nausea);
- se presenta sintomi inspiegabili quali ingiallimento della pelle o della parte bianca degli occhi (ittero), urine scure o marroni (del colore del tè), dolore alla parte superiore destra della zona dello stomaco (addome), sanguinamento o lividi che compaiono più facilmente del solito o sensazione di stanchezza. Possono essere sintomi di gravi problemi al fegato;
- se ha dolore forte allo stomaco, febbre, brividi, sensazione di malessere, vomito o rigidità o gonfiore addominale, poiché possono essere sintomi di un'apertura nella parete dell'intestino ("perforazione gastrointestinale"). Informi il medico anche se ha sofferto di ulcere peptiche o di malattia diverticolare in passato oppure se è in trattamento concomitante con farmaci antinfiammatori (FANS) (utilizzati per alleviare il dolore e trattare il gonfiore) o steroidi (utilizzati per le infiammazioni e le allergie), perché ciò può aumentare questo rischio;
- se ha dolore, gonfiore, arrossamento o calore ad un arto, poiché possono essere sintomi di un coagulo di sangue in una vena (un tipo di vaso sanguigno);
- se sente pressione o dolore al petto, particolarmente sul lato sinistro del corpo, dolore al collo, alla mandibola, alla spalla o al braccio, battito accelerato, respiro corto, nausea, vomito, poiché possono essere i sintomi di un attacco cardiaco;
- se ha un sanguinamento importante.

## **Bambini e adolescenti**

Ofev non deve essere assunto dai bambini e dagli adolescenti di età inferiore ai 18 anni.

## **Altri medicinali e Ofev**

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale, inclusi i medicinali a base di erbe e i medicinali senza prescrizione medica.

Ofev può interagire con alcuni medicinali. I seguenti medicinali costituiscono alcuni esempi di medicinali che possono aumentare i livelli di nintedanib nel sangue, aumentando potenzialmente il rischio di effetti indesiderati (vedere paragrafo 4):

- un medicinale usato per trattare infezioni da funghi (ketoconazolo)
- un medicinale usato per trattare infezioni batteriche (eritromicina)
- un medicinale che modifica il sistema immunitario (ciclosporina)

I seguenti medicinali costituiscono alcuni esempi di medicinali che possono diminuire i livelli di nintedanib nel sangue, riducendo potenzialmente l'efficacia di Ofev:

- un antibiotico usato per trattare la tubercolosi (rifampicina)
- medicinali usati per trattare l'epilessia (carbamazepina, fenitoina)



- un medicinale a base di erbe per trattare la depressione (Erba di San Giovanni)

### **Gravidanza e allattamento**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Non prenda questo medicinale durante la gravidanza, poiché può danneggiare il bambino e causare difetti alla nascita.

Le donne in età fertile devono usare una combinazione efficace di metodi contraccettivi, inclusi i metodi barriera come seconda forma contraccettiva, durante l'assunzione di Ofev e per almeno 3 mesi dopo l'interruzione del trattamento. Analizzi con il medico i metodi contraccettivi più adatti al suo caso.

Informi immediatamente il medico o il farmacista se inizia una gravidanza durante il trattamento con Ofev.

Non allatti con latte materno durante il trattamento con Ofev, poiché è possibile il rischio di danni ai bambini allattati con latte materno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Ofev altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Se non si sente bene, non deve guidare veicoli o usare macchinari.

### **Ofev contiene lecitina di soia**

Se è allergico alla soia o alle arachidi, non prenda questo medicinale (vedere paragrafo 2).

## **3. Come prendere Ofev**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata è una capsula da 150 mg due volte al giorno (per un totale di 300 mg al giorno). Prenda le capsule due volte al giorno, a circa 12 ore di distanza e ad orari simili ogni giorno, ad esempio una capsula al mattino e una capsula alla sera. Ciò assicura che venga mantenuta una quantità costante di nintedanib nel circolo sanguigno. Deglutire le capsule intere con acqua e non masticarle né frantumarle. Si raccomanda di prendere le capsule con il cibo, cioè durante un pasto oppure immediatamente prima o dopo.

Non prenda una dose superiore a quella raccomandata che è di due capsule di Ofev 150 mg al giorno.

Se non tollera la dose raccomandata di due capsule di Ofev 150 mg al giorno (vedere i possibili effetti indesiderati nel paragrafo 4) il medico può ridurre la dose giornaliera di Ofev. Non riduca la dose né interrompa il trattamento senza aver consultato prima il medico.

Il medico può ridurre la dose raccomandata a 100 mg due volte al giorno (per un totale di 200 mg al giorno). In questo caso il medico le prescriverà il trattamento con Ofev 100 mg capsule. Non prenda più della dose raccomandata di due capsule di Ofev 100 mg al giorno se la sua dose è stata ridotta a 200 mg al giorno.

### **Se prende più Ofev di quanto deve**

Si rivolga immediatamente al medico o al farmacista.

### **Se dimentica di prendere Ofev**

Non prenda due capsule nello stesso momento se ha dimenticato di prendere la dose precedente. Prenda la dose successiva da 150 mg di Ofev come programmato, all'orario successivo previsto, e raccomandato dal medico o dal farmacista.

### **Se interrompe il trattamento con Ofev**

Non interrompa il trattamento con Ofev senza prima consultare il medico. È importante prendere questo medicinale ogni giorno per tutto il periodo indicato dal medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Deve fare particolare attenzione se manifesta i seguenti effetti indesiderati durante il trattamento con Ofev:

***Diarrea (molto comune, può verificarsi in più di 1 paziente su 10):***

La diarrea può causare disidratazione: perdita di liquidi e di sali importanti (elettroliti, quali sodio o potassio) dall'organismo. Ai primi segni di diarrea beva molti liquidi e si rivolga immediatamente al medico. Inizi appena possibile un trattamento adeguato contro la diarrea, ad esempio con loperamide.

Durante il trattamento con questo medicinale sono stati inoltre osservati i seguenti effetti indesiderati:

*Effetti indesiderati molto comuni (possono verificarsi in più di 1 paziente su 10)*

- Sensazione di malessere (nausea)
- Dolore alla parte inferiore del corpo (addome)
- Anomalie negli esami del fegato

*Effetti indesiderati comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 10)*

- Vomito
- Mancanza di appetito
- Perdita di peso
- Sanguinamento
- Eruzione cutanea

*Effetti indesiderati non comuni (possono verificarsi in meno di 1 paziente su 100)*

- Pancreatite
- Problemi gravi al fegato
- Conta piastrinica bassa (trombocitopenia)
- Pressione sanguigna elevata (ipertensione)
- Ittero, cioè una colorazione gialla della pelle e della parte bianca degli occhi dovuta a livelli elevati di bilirubina
- Prurito
- Attacco cardiaco

*Non noti (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)*

- Insufficienza renale

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Ofev**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare Ofev a temperatura superiore ai 25°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non usi questo medicinale se nota che il blister contenente le capsule è aperto o se una capsula è rotta.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Ofev**

- Il principio attivo è nintedanib. Ogni capsula contiene 150 mg di nintedanib (come esilato).
- Gli altri componenti sono:  
Contenuto della capsula: Trigliceridi saturi a catena media, gliceridi semisintetici solidi, lecitina di soia (E322)  
Capsula: Gelatina, glicerolo (85%), titanio diossido (E171), ferro ossido rosso (E172), ferro ossido giallo (E172)  
Inchiostro: Gomma lacca, ferro ossido nero (E172), glicole propilenico (E1520)

### **Descrizione dell'aspetto di Ofev e contenuto della confezione**

Le capsule di Ofev 150 mg capsule molli sono color marrone, opache, oblunghe, di gelatina molle su un lato sono stampati in nero il simbolo aziendale di Boehringer Ingelheim e il numero "150".

Sono disponibili due confezioni di Ofev 150 mg capsule molli:

- 30 x 1 capsule molli in blister perforati in alluminio/alluminio divisibili per dose unitaria
- 60 x 1 capsule molli in blister perforati in alluminio/alluminio divisibili per dose unitaria

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Boehringer Ingelheim 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 80 105-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.