

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ofev 100 mg cápsulas moles

Ofev 150 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Uma cápsula contém 100 mg de nintedanib (sob a forma de esilato)

Uma cápsula contém 150 mg de nintedanib (sob a forma de esilato)

Excipiente(s) com efeito conhecido

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

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

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole (cápsula)

As cápsulas moles de Ofev 100 mg são cápsulas de cor de pêssego, opacas, oblongas, de gelatina mole, com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e “100” impressos a negro num dos lados.

As cápsulas moles de Ofev 150 mg são cápsulas de cor castanha, opacas, oblongas, de gelatina mole, com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e “150” impressos a negro num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ofev está indicado para o tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) em adultos .

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Ofev deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da FPI.

Posologia

A dose recomendada é de 150 mg de nintedanib, duas vezes por dia, administrada em intervalos de aproximadamente 12 horas.

A dose de 100 mg duas vezes por dia está apenas recomendada para utilização em doentes que não toleram a dose de 150 mg duas vezes por dia.

Caso seja omitida uma dose, a administração deve ser retomada na próxima toma marcada, com a dose recomendada. Caso seja omitida uma dose, o doente não deverá tomar uma dose adicional. Não deve ser excedida a dose diária máxima recomendada de 300 mg.

Ajustes de dose

Para além do tratamento sintomático, se aplicável, o controlo das reações adversas a Ofev (ver secções 4.4 e 4.8) pode incluir a redução da dose e a sua interrupção temporária até que a reação

adversa específica se tenha resolvido até níveis que permitam a continuação da terapêutica. O tratamento com Ofev pode ser retomado com uma dose completa (150 mg, duas vezes por dia) ou com uma dose reduzida (100 mg, duas vezes por dia). Se um doente não tolerar 100 mg duas vezes por dia, o tratamento com Ofev deverá ser interrompido.

Em caso de interrupções devido a aumentos da aspartato aminotransferase (AST) ou da alanina aminotransferase (ALT) > 3 x o limite superior do normal (LSN), o tratamento com Ofev pode ser retomado com uma dose reduzida (100 mg, duas vezes por dia) mal as transaminases tenham regressado aos valores iniciais, podendo ser subsequentemente aumentada para a dose completa (150 mg, duas vezes por dia) (ver secções 4.4 e 4.8).

Populações especiais

Doentes idosos (≥ 65 anos)

Não foram observadas diferenças gerais de segurança e eficácia em doentes idosos. Não é necessário qualquer ajuste de dose *a priori* com base na idade do doente. Os doentes com ≥ 75 anos poderão ter uma maior probabilidade de necessitar de uma redução da dose de modo a controlar os efeitos adversos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Menos de 1% de uma dose única de nintedanib é excretada através dos rins (ver secção 5.2). Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro a moderado. A segurança, eficácia e farmacocinética de nintedanib não foram estudadas em doentes com compromisso renal grave (depuração da creatinina < 30 ml/min).

Compromisso hepático

Nintedanib é predominantemente eliminado por excreção biliar/fecal (> 90%). A exposição é superior em doentes com compromisso hepático (Child Pugh A, Child Pugh B; ver secção 5.2). Em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A), a dose recomendada de Ofev é de 100 mg, duas vezes por dia, administrada em intervalos de aproximadamente 12 horas. Nos doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A), deve ponderar-se a interrupção temporária ou permanente do tratamento para controlo de reações adversas. A segurança e eficácia de nintedanib não foram investigadas em doentes com compromisso hepático classificado como Child Pugh B e C. Não é recomendado o tratamento com Ofev em doentes com compromisso hepático moderado (Child Pugh B) e grave (Child Pugh C) (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Ofev em crianças com idade entre 0 e 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Ofev é para administração oral. As cápsulas de Ofev devem ser tomadas com alimentos, engolidas inteiras com água, e não devem ser mastigadas ou esmagadas.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade a nintedanib, ao amendoim ou à soja, ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Doenças gastrointestinais

Diarreia

Nos ensaios INPULSIS (ver secção 5.1) a diarreia foi a reação adversa gastrointestinal mais frequente, notificada em 62,4% *versus* 18,4% dos doentes tratados com Ofev e placebo, respetivamente (ver

secção 4.8). Na maioria dos doentes, a reação adversa manifestou-se com intensidade ligeira a moderada e ocorreu nos primeiros 3 meses de tratamento. A diarreia levou à redução da dose em 10,7% dos doentes e à interrupção do nintedanib em 4,4% dos doentes em ensaios clínicos.

Foram notificados casos graves de diarreia que resultaram em desidratação e perturbações eletrolíticas no período pós-comercialização. Os doentes devem ser tratados aos primeiros sinais com hidratação adequada e medicamentos antidiarreicos, p. ex. loperamida, e pode requerer a interrupção do tratamento. O tratamento com Ofev pode ser retomado com uma dose reduzida (100 mg, duas vezes por dia) ou com uma dose completa (150 mg, duas vezes por dia). Em caso de diarreia grave e persistente apesar do tratamento sintomático, deverá interromper-se a terapêutica com Ofev.

Náuseas e vômitos

Náuseas e vômitos foram reações adversas gastrointestinais frequentemente notificadas (ver secção 4.8). Na maioria dos doentes com náuseas e vômitos, o acontecimento foi de intensidade ligeira a moderada. As náuseas levaram à interrupção do nintedanib em 2,0% dos doentes. Os vômitos levaram à interrupção do nintedanib em 0,8% dos doentes.

Caso os sintomas persistam apesar de medidas de suporte adequadas (incluindo terapêutica antiemética), poderá ser necessária a redução da dose ou interrupção do tratamento. O tratamento pode ser retomado com uma dose reduzida (100 mg, duas vezes por dia) ou com uma dose completa (150 mg, duas vezes por dia). Em caso de sintomas graves e persistentes, deverá interromper-se a terapêutica com Ofev.

Função hepática

A segurança e eficácia de Ofev não foram estudadas em doentes com compromisso hepático moderado (Child Pugh B) ou grave (Child Pugh C). Por esta razão, o tratamento com Ofev não é recomendado nestes doentes (ver secção 4.2). Com base no aumento da exposição, o risco de acontecimentos adversos pode ser superior em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A). Os doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A) devem ser tratados com uma dose reduzida de Ofev (ver secções 4.2 e 5.2).

Foram observados casos de lesão hepática induzida por fármacos com o tratamento com nintedanib, incluindo lesão hepática grave com um desfecho fatal. A maioria dos acontecimentos hepáticos ocorrem nos primeiros três meses de tratamento. Por conseguinte, os níveis de transaminases hepáticas e da bilirrubina devem ser avaliados antes do início do tratamento e durante o primeiro mês de tratamento com Ofev. Os doentes devem então ser monitorizados em intervalos regulares durante os dois meses subsequentes de tratamento, e periodicamente daí em diante (p. ex., em cada consulta do doente) ou conforme clinicamente indicado.

Os aumentos das enzimas hepáticas (ALT, AST, FA, gama-glutamyltransferase (GGT)) e da bilirrubina foram reversíveis com a redução ou interrupção da dose, na maioria dos casos. Caso se verifique aumentos das transaminases (AST ou ALT) $> 3 \times$ LSN, recomenda-se a redução da dose ou a interrupção da terapêutica com Ofev e o doente deverá ser monitorizado atentamente. Quando as transaminases tiverem regressado aos valores iniciais, o tratamento com Ofev pode ser retomado com uma dose completa (150 mg, duas vezes por dia) ou reintroduzido com uma dose reduzida (100 mg, duas vezes por dia) que pode subsequentemente ser aumentada para a dose completa (ver secção 4.2). Se qualquer aumento nas análises ao fígado estiver associado a sinais clínicos ou sintomas de lesões hepáticas, p. ex. icterícia, o tratamento com Ofev deve ser permanentemente interrompido. Devem ser investigadas causas alternativas para o aumento das enzimas hepáticas.

Os doentes com baixo peso corporal (< 65 kg), asiáticos e do sexo feminino apresentam um maior risco de elevação das enzimas hepáticas. A exposição ao nintedanib aumentou linearmente com a idade do doente, o que pode resultar também num risco acrescido de desenvolver aumentos das enzimas hepáticas (ver secção 5.2). É recomendada a monitorização rigorosa dos doentes com estes fatores de risco.

Função renal

Foram notificados casos de compromisso/insuficiência renal, alguns com desfecho fatal, com a utilização de nintedanib (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados durante a terapêutica com nintedanib, prestando especial atenção aos doentes que apresentam fatores de risco para compromisso/insuficiência renal. No caso de compromisso/insuficiência renal, deve considerar-se o ajuste da terapêutica (ver secção 4.2 Ajustes de dose).

Hemorragia

A inibição do receptor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) pode estar associada a um risco aumentado de hemorragia. Nos ensaios INPULSIS com Ofev, a frequência de doentes que sofreram reações adversas hemorrágicas foi ligeiramente superior no grupo de Ofev (10,3%) do que no grupo de placebo (7,8%). A epistaxe sem gravidade representou o acontecimento hemorrágico mais frequente. Ocorreram casos graves de hemorragia com pouca frequência e semelhantes nos 2 grupos de tratamento (placebo: 1,4%; Ofev: 1,3%).

Os doentes com risco conhecido de hemorragias, incluindo os doentes com predisposição hereditária para hemorragias, ou doentes a receber uma dose completa de tratamento anticoagulante não foram incluídos nos estudos INPULSIS. Foram notificados acontecimentos de hemorragia grave e não grave, alguns dos quais fatais, no período pós-comercialização (incluindo doentes com ou sem terapêutica anticoagulante ou outros fármacos que pudessem causar hemorragia). Dessa forma, esses doentes apenas devem ser tratados com Ofev se o benefício esperado se sobrepuser ao risco potencial. Os acontecimentos de hemorragia no período pós-comercialização incluem, entre outros, os sistemas de órgãos gastrointestinais, respiratórios e do sistema nervoso central, sendo mais frequentes os gastrointestinais.

Acontecimentos tromboembólicos arteriais

Os doentes com um historial recente de enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral foram excluídos dos ensaios INPULSIS. Os acontecimentos tromboembólicos arteriais foram pouco frequentemente notificados: em 0,7% dos doentes no grupo do placebo e em 2,5% no grupo tratado com nintedanib. Apesar das reações adversas que refletem doença cardíaca isquémica estarem equilibradas entre os grupos de nintedanib e placebo, uma percentagem maior de doentes sofreu enfarte do miocárdio no grupo nintedanib (1,6%) quando comparado com o grupo placebo (0,5%). Deve ser tida precaução no tratamento de doentes com um risco cardiovascular aumentado, incluindo doença coronária conhecida. Deverá ser considerada a interrupção do tratamento nos doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de isquemia aguda do miocárdio.

Tromboembolismo venoso

Nos ensaios INPULSIS, não foi observado qualquer risco aumentado de tromboembolismo venoso nos doentes tratados com nintedanib. Devido ao mecanismo de ação do nintedanib, os doentes podem correr um risco aumentado de acontecimentos tromboembólicos.

Perfurações gastrointestinais

Nos ensaios INPULSIS, a frequência de doentes com perfuração foi muito reduzida nos dois grupos de tratamento: 0% no grupo do placebo, 0,3% no grupo do Ofev (que envolveu dois doentes). Devido ao mecanismo de ação do nintedanib, os doentes podem correr um risco aumentado de sofrerem perfuração gastrointestinal. Foram notificados casos de perfurações gastrointestinais, alguns dos quais foram fatais, no período pós-comercialização. Deve ser tida especial precaução no tratamento de doentes com cirurgias abdominais anteriores, história prévia de úlcera péptica, doença diverticular ou administração concomitante de corticosteroides ou AINEs. Ofev deve apenas ser iniciado pelo menos 4 semanas após cirurgias abdominais. A terapêutica com Ofev deve ser descontinuada permanentemente nos doentes que desenvolvam perfuração gastrointestinal.

Hipertensão

A administração de Ofev pode aumentar a tensão arterial. A tensão arterial sistémica deve ser medida periodicamente de acordo com a orientação clínica.

Complicações com a cicatrização de feridas

Não foi observado nos ensaios clínicos INPULSIS, um aumento da frequência de situações de cicatrização comprometida de feridas. Com base no mecanismo de ação, o nintedanib pode comprometer a cicatrização de feridas. Não foram realizados estudos para investigar o efeito de nintedanib sobre a cicatrização de feridas. Assim, o tratamento com Ofev deverá apenas ser iniciado ou – em caso de interrupção perioperatória – retomado com base na avaliação clínica da cicatrização adequada da ferida.

Administração concomitante com pirfenidona

Num estudo de farmacocinética dedicado, investigou-se o tratamento concomitante do nintedanib com pirfenidona em doentes com FPI. Com base nestes resultados, não existe evidência de uma interação medicamentosa farmacocinética relevante entre o nintedanib e a pirfenidona quando administrados em associação (ver secção 5.2). Os dados adicionais do ensaio de fase IV INJOURNEY com Ofev 150 mg duas vezes por dia, associado a pirfenidona durante 12 semanas, estão descritos na secção 5.1. Dado o número limitado de doentes, este estudo detetou apenas os acontecimentos adversos mais frequentes e revelou um aumento dos acontecimentos adversos gastrointestinais e uma tendência para um aumento dos acontecimentos adversos hepáticos. Dada a similaridade dos perfis de segurança para ambos os medicamentos, é possível que ocorram acontecimentos adversos aditivos incluindo acontecimentos adversos gastrointestinais e hepáticos. A relação benefício-risco do tratamento concomitante com pirfenidona não está estabelecido.

Efeito sobre o intervalo QT

Não foi observado prolongamento do intervalo QT para o nintedanib nos ensaios clínicos (Secção 5.1). Uma vez que outros inibidores da tirosina quinase são conhecidos por exercerem um efeito sobre QT, deve ser tida especial precaução quando administrado nintedanib a doentes que podem desenvolver prolongamento do intervalo QTc.

Reação alérgica

Sabe-se que os produtos alimentares à base de soja podem causar reações alérgicas, incluindo anafilaxia grave em pessoas com alergia à soja. Os doentes com alergia conhecida à proteína de amendoim têm um risco acrescido de sofrer reações graves com preparados de soja.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Glicoproteína-P (gp-P)

Nintedanib é um substrato da gp-P (ver secção 5.2). A administração concomitante com o inibidor potente da gp-P, cetoconazol, aumentou a exposição ao nintedanib em 1,61 vezes, com base na AUC, e em 1,83 vezes, com base na C_{max} , num estudo focado na interação medicamentosa. Num estudo de interação medicamentosa com o indutor potente da gp-P, rifampicina, a exposição ao nintedanib diminuiu para 50,3%, com base na AUC, e para 60,3%, com base na C_{max} , após a administração concomitante de rifampicina, quando comparada com a administração de nintedanib isoladamente. Se administrados concomitantemente com Ofev, os inibidores potentes da gp-P (p. ex., cetoconazol, eritromicina ou ciclosporina) podem aumentar a exposição ao nintedanib. Nestes casos, os doentes devem ser rigorosamente monitorizados de modo a ser avaliada a tolerância ao nintedanib. O controlo de efeitos secundários pode requerer a interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapêutica com Ofev (ver secção 4.2).

Os indutores potentes da gp-P (p. ex., rifampicina, carbamazepina, fenitoína e erva de São João (hipericão)) podem diminuir a exposição ao nintedanib. Deverá ser considerada a seleção de um medicamento concomitante alternativo com potencial mínimo ou inexistente de indução da gp-P.

Enzimas do Citocromo (CYP)

Apenas uma pequena parte da biotransformação do nintedanib é feita através das vias do CYP. O nintedanib e os seus metabolitos, a fração ácida livre BIBF 1202 e o seu glucoronido BIBF 1202-glucoronido, não inibiram ou induziram as enzimas do CYP em estudos pré-clínicos (ver secção 5.2). Assim, a probabilidade de interações medicamentosas com o nintedanib tendo como base o metabolismo via CYP, é considerada baixa.

Administração concomitante com outros medicamentos

O potencial para interações de nintedanib com contraceptivos hormonais não foi explorado.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção

Nintedanib pode causar danos fetais no ser humano (ver secção 5.3). As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com Ofev. Estas devem ser aconselhadas a utilizarem contraceção adequada durante o tratamento e pelo menos 3 meses depois da última dose de Ofev. Uma vez que o efeito do nintedanib sobre o metabolismo e a eficácia de contraceptivos hormonais não foi investigado, devem ser utilizados métodos de barreira como segunda forma de contraceção, de modo a evitar a gravidez.

Gravidez

Não existem informações acerca da utilização de Ofev em mulheres grávidas, embora estudos pré-clínicos em animais tenham demonstrado toxicidade reprodutiva para esta substância ativa (ver secção 5.3). Uma vez que nintedanib também poderá causar danos fetais no ser humano, não deve ser utilizado durante a gravidez.

As doentes devem ser aconselhadas a notificar o seu médico ou farmacêutico caso engravidem durante o tratamento com Ofev.

Caso a doente engravide enquanto estiver a receber Ofev, deve ser informada do potencial perigo para o feto. Deve ser ponderada a cessação do tratamento com Ofev.

Amamentação

Não existe informação sobre a excreção de nintedanib e dos seus metabolitos no leite humano. Estudos pré-clínicos demonstraram que pequenas quantidades de nintedanib e dos seus metabolitos ($\leq 0,5\%$ da dose administrada) foram secretadas para o leite de ratos-fêmea lactantes. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Ofev.

Fertilidade

Com base em investigações pré-clínicas, não existem evidências de compromisso da fertilidade masculina (ver secção 5.3). A partir de estudos de toxicidade subcrónica e crónica, não há quaisquer evidências de compromisso da fertilidade feminina em ratos a um nível de exposição sistémica comparável com o da dose máxima recomendada para o ser humano (DMRH) de 150 mg, duas vezes ao dia (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Ofev sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser aconselhados a serem cautelosos quando conduzirem veículos ou utilizarem máquinas durante o tratamento com Ofev.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Nintedanib foi estudado em ensaios clínicos de 1.529 doentes com FPI. Os dados de segurança indicados de seguida têm por base dois estudos de Fase III, aleatorizados, de dupla ocultação,

controlados com placebo em 1.061 doentes, comparando o tratamento com 150 mg de nintedanib, duas vezes por dia, com o placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) e com base nos dados observados durante o período de pós-comercialização.

As reações adversas mais frequentemente notificadas associadas ao uso de nintedanib incluíram diarreia, náuseas e vômitos, dor abdominal, apetite diminuído, diminuição de peso e aumentos das enzimas hepáticas.

Para saber como controlar determinadas reações adversas, por favor consulte também a secção 4.4.

Tabela de reações adversas

A tabela seguinte apresenta um resumo das reações adversas por Classe de Sistemas de Órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA e por categoria de frequência.

A Tabela 1 resume as frequências das reações adversas medicamentosas (RAM) que foram notificadas no grupo nintedanib (638 doentes) reunidas a partir dos dois ensaios clínicos de Fase III controlados com placebo com 52 semanas de duração ou a partir do período de pós-comercialização.

As categorias de frequência são definidas utilizando a seguinte convenção:

muito frequente ($\geq 1/10$), frequente ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequente ($\geq 1/1.000, < 1/100$), rara ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$) ou desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Resumo das RAMs por categoria de frequência

Frequência	Muito frequente (≥ 1/10)	Frequente (≥ 1/100, < 1/10)	Pouco frequente (≥ 1/1.000, < 1/100)	Desconhecida
Classe de Sistemas de Órgãos				
Doenças do sangue e do sistema linfático			Trombocitopenia	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Diminuição de peso, Apetite diminuído	Desidratação	
Cardiopatias			Enfarte do miocárdio	
Vasculopatias		Hemorragia (ver a secção 4.4)	Hipertensão	
Doenças gastrointestinais	Diarreia, Náuseas, Dor abdominal	Vômitos	Pancreatite	
Afeções hepatobiliares	Enzimas hepáticas aumentadas	Alanina aminotransferase (ALT) aumentada, Aspartato aminotransferase (AST) aumentada, Gama-glutamilsferase (GGT) aumentada	Lesão hepática induzida por fármacos Hiperbilirrubinemia, Fosfatase alcalina (FA) no sangue aumentada	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Erupção cutânea	Prurido	
Doenças renais e urinárias				Insuficiência renal (ver secção 4.4)

Descrição de determinadas reações adversas*Diarreia*

Foi notificada diarreia em 62,4% dos doentes tratados com nintedanib. O acontecimento foi notificado como sendo de intensidade grave em 3,3% dos doentes tratados com nintedanib. Mais de dois terços dos doentes que sofreram diarreia notificaram o seu início já durante os primeiros três meses de tratamento. A diarreia conduziu a uma descontinuação permanente do tratamento em 4,4% dos doentes; nas restantes situações, os acontecimentos foram controlados por terapêutica antidiarreica, redução de dose ou interrupção do tratamento (ver secção 4.4).

Aumento das enzimas hepáticas

Foram notificados aumentos das enzimas hepáticas em 13,6% dos doentes tratados com nintedanib (ver secção 4.4). Os aumentos das enzimas hepáticas foram reversíveis e não associados a doença hepática clinicamente evidente.

Para obter mais informação acerca de populações especiais, medidas recomendadas e ajustes posológicos em caso de diarreia e aumento das enzimas hepáticas, consulte também as secções 4.4 e 4.2, respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas **através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe antídoto específico ou tratamento para a sobredosagem com Ofev. Dois doentes no programa oncológico tiveram uma sobredosagem de um máximo de 600 mg, duas vezes por dia, até oito dias. As reações adversas observadas foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de nintedanib, ou seja, enzimas hepáticas aumentadas e sintomas gastrointestinais. Ambos os doentes recuperaram destas reações adversas. Nos ensaios INPULSIS, um doente foi inadvertidamente exposto a uma dose de 600 mg por dia durante um total de 21 dias. Ocorreu um acontecimento adverso não grave (nasofaringite) o qual foi resolvido durante o período de dose incorreta, sem aparecimento de outros acontecimentos notificados. Em caso de sobredosagem, o tratamento deve ser interrompido e devem ser iniciadas medidas gerais de suporte, conforme for apropriado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores da proteína cinase, Código ATC: L01XE31

Mecanismo de ação

Nintedanib é uma pequena molécula inibidora da tirosina cinase, incluindo os recetores do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) α e β , o recetor do fator de crescimento de fibroblastos (FGFR) 1-3 e o recetor do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Nintedanib liga-se competitivamente ao local de ligação da adenosina trifosfato (ATP) nestes recetores e bloqueia o envio de sinais intracelulares. Para além disso, nintedanib inibe as cinases Flt-3 (proteína tirosina cinase semelhante à Fms), Lck (proteína tirosina cinase específica dos linfócitos), Lyn (tirosina proteína cinase lyn) e Src (proteína tirosina cinase proto-oncogene src).

Efeitos farmacodinâmicos

Nintedanib inibe a ativação das cascatas de sinalização de FGFR e PDGFR que estão crucialmente envolvidas na proliferação, migração e diferenciação dos fibroblastos/miofibroblastos pulmonares, as células típicas da patologia da fibrose pulmonar idiopática. O impacto potencial da inibição do VEGFR pelo nintedanib e a atividade antiangiogénica de nintedanib na patologia da FPI não estão completamente esclarecidos de momento. Nintedanib exerce uma potente atividade antifibrótica e anti-inflamatória em modelos pré-clínicos de doença para fibrose pulmonar. Nintedanib inibe a proliferação, a migração e a transformação de fibroblastos pulmonares humanos de doentes com FPI em miofibroblastos.

Eficácia e segurança clínicas

A eficácia clínica de nintedanib foi estudada em doentes com FPI em dois estudos de Fase III, aleatorizados, de dupla ocultação, controlados com placebo e de desenho idêntico (IMPULSIS-1 (1199.32) e INPULSIS.2 (1199.34)). Os doentes com Capacidade Vital Forçada (CVF) base <50% do previsto ou capacidade de difusão do monóxido de carbono (CDMC, corrigida para hemoglobina) < 30% do previsto no início foram excluídos dos ensaios. Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 3:2 para tratamento com Ofev 150 mg ou placebo, duas vezes por dia, durante 52 semanas.

O objetivo primário consistiu na diminuição da taxa anual da Capacidade Vital Forçada (CVF). Os objetivos secundários chave foram as alterações desde o valor inicial na classificação total do Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ) às 52 semanas e o tempo decorrido até à primeira exacerbação aguda da FPI.

Taxa anual de diminuição da CVF

A taxa anual de diminuição da CVF (em ml) foi significativamente reduzida em doentes que receberam nintedanib quando comparada com os doentes que receberam placebo. O efeito do tratamento foi consistente em ambos os estudos. Ver Tabela 2 para resultados individuais e coletivos dos estudos.

Tabela 2: Taxa anual de diminuição da CVF (ml) nos ensaios INPULSIS-1, INPULSIS-2 e respetivos dados agrupados - conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dados agrupados	
	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	204	309	219	329	423	638
Taxa ¹ (EP) de diminuição ao longo de 52 semanas	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Comparação vs. placebo						
Diferença ¹		125,3		93,7		109,9
IC 95%		(77,7; 172,8)		(44,8; 142,7)		(75,9; 144,0)
valor-p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001

¹ Estimada com base num modelo de regressão de coeficiente aleatório

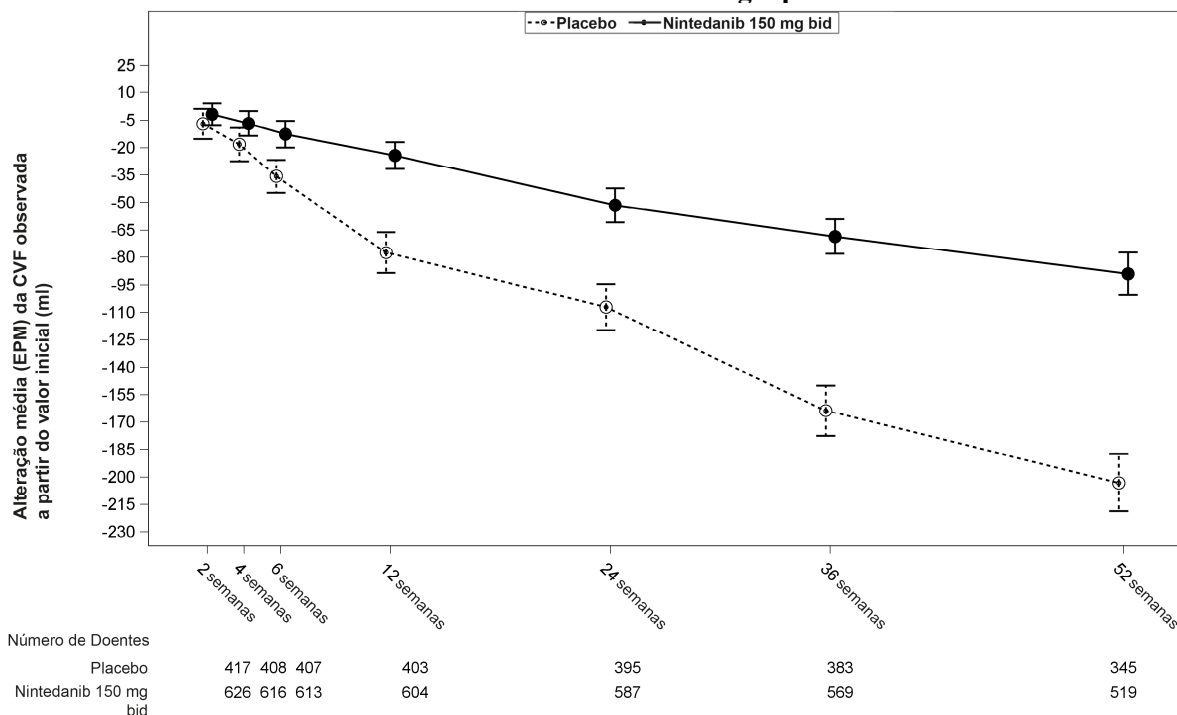
IC: intervalo de confiança

A robustez do efeito de nintedanib na redução da taxa anual de diminuição da CVF foi confirmada em todas as análises de sensibilidade pré-especificadas. Para os doentes com dados perdidos, a análise primária assume que a diminuição da CVF após o último valor observado seria semelhante ao declínio verificado noutros doentes no mesmo grupo de tratamento.

Na análise de sensibilidade que assumiu que, para os doentes com dados perdidos à semana 52, a diminuição da CVF após o último valor observado seria o mesmo que os doentes tratados com placebo, a diferença ajustada na taxa anual de diminuição entre nintedanib e placebo foi de 113,9 ml/ano (IC 95% 69,2; 158,5) no INPULSIS-1 e de 83,3 ml/ano (IC 95% 37,6; 129,0) no INPULSIS-2.

Para além disso, foram observados efeitos semelhantes em outros parâmetros da função pulmonar, p. ex. alterações da CVF a partir do valor inicial na semana 52 e análises à resposta da CVF, que proporcionaram uma fundamentação adicional dos efeitos de nintedanib no atraso da progressão da doença. Veja a Figura 1 para a evolução da variação a partir do valor inicial ao longo do tempo em ambos os grupos de tratamento, com base na análise combinada dos estudos INPULSIS-1 e INPULSIS-2.

Figura 1: Variação média (EPM) da CVF a partir do valor inicial (ml) ao longo do tempo, estudos INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dados agrupados.



b.i.d. = duas vezes por dia

Análise das respostas da CVF

Em ambos os ensaios INPULSIS, a proporção de respostas da CVF que, por definição, corresponde aos doentes com uma diminuição absoluta na %CVF prevista igual ou inferior a 5% (um limiar indicativo do aumento do risco de mortalidade na FPI) foi significativamente maior no grupo nintedanib quando comparado com o placebo. Foram observados resultados semelhantes em análises utilizando um limiar conservador de 10%. Ver Tabela 3 para resultados individuais e agrupados dos estudos.

Tabela 3: Proporção de respostas da CVF às 52 semanas, nos estudos INPULSIS-1, INPULSIS-2 e respetivos dados agrupados - conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dados agrupados	
	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	204	309	219	329	423	638
Limiar de 5%						
Número (%) de respostas da CVF ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparação vs. placebo						
Odds ratio		1,85		1,79		1,84
IC 95%		(1,28; 2,66)		(1,26; 2,55)		(1,43; 2,36)
valor-p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
Limiar de 10%						
Número (%) de respostas da CVF ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparação vs. placebo						
Odds ratio		1,91		1,29		1,58
IC 95%		(1,32; 2,79)		(0,89; 1,86)		(1,21; 2,05)
valor-p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Doentes com resposta são aqueles sem qualquer diminuição absoluta superior a 5% ou superior a 10% na % da CVF prevista, dependendo do limiar e de uma avaliação da CVF às 52 semanas.

²Baseado numa regressão logística.

Tempo até à progressão (redução absoluta da % de CVF prevista \geq 10% ou óbito)

Em ambos os ensaios INPULSIS, o risco de progressão foi reduzido de forma estatisticamente significativa nos doentes tratados com nintedanib quando comparado com o placebo. Na análise agrupada, o HR foi de 0,60, indicando uma redução de 40% no risco de progressão para os doentes tratados com nintedanib quando comparado com o placebo.

Tabela 4: Frequência de doentes com redução absoluta da % de CVF prevista $\geq 10\%$ ou óbito após 52 semanas e tempo até à progressão nos ensaios INPULSIS-1, INPULSIS-2 e respetivos dados agrupados - conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dados agrupados	
	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia
N.º de doentes em risco	204	309	219	329	423	638
Doentes com acontecimentos, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparação vs. placebo ¹						
Valor-p ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Taxa de risco ³		0,53		0,67		0,60
IC 95%		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

¹ Com base em dados recolhidos até aos 372 dias (52 semanas + margem de 7 dias)

² Com base num teste *log-rank*.

³ Com base num modelo de regressão de Cox.

Varição a partir do valor inicial na pontuação total do SGRQ na semana 52

A pontuação total da SGRQ, medindo a qualidade de vida relacionada com a saúde (QVRS), foi analisada às 52 semanas. No INPULSIS-2, os doentes a receberem placebo tiveram um maior aumento na pontuação total SGRQ a partir do valor inicial quando comparados com os doentes a receberem 150 mg de nintedanib duas vezes por dia. A deterioração da QVRS foi menor no grupo nintedanib; a diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa (-2,69; IC 95%: -4,95, -0,43; p=0,0197).

No INPULSIS-1, o aumento a partir do valor inicial na pontuação total do SGRQ na semana 52 foi comparável entre nintedanib e placebo (diferença entre os grupos de tratamento: -0,05; IC 95% : -2,50; 2,40; p=0,9657). Na análise conjunta dos ensaios INPULSIS, a variação média estimada na pontuação total do SGRQ a partir do valor inicial até à semana 52 foi menor no grupo nintedanib (3,53) que no grupo placebo (4,96), com uma diferença entre os grupos de tratamento de -1,43 (IC 95%: -3,09; 0,23; p=0,0923). De uma forma geral, o efeito de nintedanib na qualidade de vida relacionada com a saúde tal como medida pela pontuação total SGRQ é modesto, indicando um agravamento menor quando comparado com o placebo.

Tempo decorrido até à primeira exacerbação aguda de FPI

No ensaio INPULSIS-2, o risco de primeira exacerbação aguda de FPI ao longo de 52 semanas foi significativamente menor nos doentes a receberem nintedanib quando comparado com o placebo; no ensaio INPULSIS-1 não ocorreu qualquer diferença entre os grupos de tratamento. Na análise agrupada dos ensaios INPULSIS, foi observado um risco numericamente inferior da primeira exacerbação aguda em doentes a receberem nintedanib em comparação ao placebo. Ver Tabela 4 para resultados individuais e agrupados dos estudos.

Tabela 5: Frequência de doentes com exacerbações agudas da FPI ao longo de 52 semanas e tempo decorrido até à primeira análise de exacerbação com base em acontecimentos notificados pelo investigador nos ensaios INPULSIS-1, INPULSIS-2 e respetivos dados agrupados - conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dados agrupados	
	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia
N.º de doentes em risco	204	309	219	329	423	638
Doentes com acontecimentos, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparação vs. placebo ¹						
valor-p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Taxa de risco ³		1,15		0,38		0,64
IC 95%		(0,54; 2,42)		(0,19; 0,77)		(0,39; 1,05)

¹ Com base em dados recolhidos até aos 372 dias (52 semanas + margem de 7 dias)

² Com base num teste *log-rank*.

³ Com base num modelo de regressão de Cox.

Todos os acontecimentos adversos de exacerbação aguda da FPI notificados pelo investigador foram adjudicados por uma comissão de adjudicação com ocultação. Todas as análises pré-especificadas de sensibilidade do tempo até à primeira "suspeita" de adjudicação de exacerbação aguda de FPI foram levadas a cabo nos dados agrupados. A frequência dos doentes com pelo menos 1 exacerbação adjudicada ocorrida nas 52 semanas foi menor no grupo nintedanib (1,9% dos doentes) do que no grupo placebo (5,7% dos doentes). O tempo decorrido até à análise do evento da exacerbação adjudicada através da utilização de dados agrupados resultou numa taxa de risco (HR) de 0,32 (IC 95% 0,16; 0,65; p=0,0010). Isto indica que o risco de sofrer uma primeira exacerbação aguda da FPI foi menor de um modo estatisticamente significativo no grupo nintedanib do que no grupo placebo em qualquer momento.

Análise da sobrevivência

Na análise agrupada pré-especificada dos dados de sobrevivência dos ensaios INPULSIS, a mortalidade global ao longo de 52 semanas foi menor no grupo nintedanib (5,5% dos doentes) quando comparado com o grupo placebo (7,8%). A análise do tempo decorrido até ao óbito resultou numa HR de 0,70 (IC 95% 0,43; 1,12; p=0,1399) (Tabela 5). Os resultados de todos os parâmetros de sobrevivência (tais como mortalidade durante o tratamento e mortalidade respiratória) demonstraram uma diferença numérica consistente a favor de nintedanib.

Tabela 6: Mortalidade global ao longo de 52 semanas nos ensaios INPULSIS-1, INPULSIS-2 e respetivos dados agrupados - conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dados agrupados	
	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia
N.º de doentes em risco	204	309	219	329	423	638
Doentes com acontecimentos, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparação vs. placebo ¹						
Valor-p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Taxa de risco ³		0,63		0,74		0,70
IC 95%		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)

¹ Com base em dados recolhidos até aos 372 dias (52 semanas + margem de 7 dias)

² Com base num teste *log-rank*.

³ Com base num modelo de regressão de Cox.

Dados corroborativos provenientes dos resultados do ensaio de Fase II (1199.30) com Ofev 150 mg, duas vezes por dia

O ensaio de Fase II aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo, de determinação da dose, incluindo um grupo de dose de 150 mg de nintedanib duas vezes por dia, fornece provas adicionais de eficácia.

O *endpoint* primário, a taxa de declínio da CVF ao longo de 52 semanas, foi menor no grupo de nintedanib (-0,060 l/ano, N=84) que no grupo placebo (-0,190 l/ano, N=83). A diferença estimada entre os grupos de tratamento foi de 0,131 l/ano (IC 95% 0,027;0,235). A diferença entre os grupos de tratamento atingiu significância estatística nominal (p=0,0136).

A variação média estimada a partir do valor inicial na pontuação SGRQ total às 52 semanas foi de 5,46 para o placebo, indicando um agravamento da qualidade de vida relacionada com a saúde, e -0,66 para nintedanib, indicando uma qualidade de vida estável relacionada com a saúde. A diferença média estimada de nintedanib quando comparado com o placebo foi de -6,12 (IC 95%: -10,57; -1,67; p=0,0071).

O número de doentes com exacerbações agudas da FPI ao longo de 52 semanas foi inferior no grupo nintedanib (2,3%, N=86) quando comparado com o placebo (13,8%, N=87). A taxa de risco estimada de nintedanib *versus* placebo foi de 0,16 (IC 95% 0,04; 0,71; p=0,0054).

Dados adicionais do ensaio de fase IV INJOURNEY com Ofev 150 mg duas vezes por dia associado a pirfenidona:

Investigou-se o tratamento concomitante com nintedanib e pirfenidona num ensaio exploratório, aberto, aleatorizado com nintedanib 150 mg duas vezes por dia, associado a pirfenidona (titulada para 801 mg três vezes por dia) em comparação com nintedanib 150 mg duas vezes por dia, em monoterapia, em 105 doentes aleatorizados durante 12 semanas. O parâmetro de avaliação primário foi a percentagem de doentes com acontecimentos adversos gastrointestinais desde o início do estudo até à semana 12. Os acontecimentos adversos gastrointestinais foram frequentes e consistentes com o perfil de segurança estabelecido para cada componente. Os acontecimentos adversos notificados com mais frequência foram diarreia, náuseas e vômitos em 20 (37,7%) *versus* 16 (31,4%), em 22 (41,5%) *versus* 6 (11,8%) e em 15 (28,3%) *versus* 6 (11,8%) doentes, tratados com pirfenidona associada ao nintedanib *versus* nintedanib em monoterapia, respetivamente.

As alterações absolutas médias (EP) de CVF desde o início do estudo até à semana 12 foram de -13,3 (17,4) ml em doentes tratados com nintedanib em associação com pirfenidona (n=48) em comparação com -40,9 (31,4) ml em doentes tratados com nintedanib em monoterapia (n=44).

Intervalo QT

Num estudo específico em doentes com cancro das células renais, foram registadas as medições de QT/QTc e foi demonstrado que uma única dose oral de 200 mg de nintedanib, bem como múltiplas doses orais de 200 mg de nintedanib administradas duas vezes por dia, durante 15 dias, não prolongaram o intervalo QTcF.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ofev em todos os subgrupos da população pediátrica com FPI (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Nintedanib atingiu as concentrações plasmáticas máximas aproximadamente 2 a 4 h após a administração oral, sob a forma de cápsula de gelatina mole, com alimentos (intervalo 0,5 a 8 h). A biodisponibilidade absoluta de uma dose de 100 mg foi de 4,69% (IC 90%: 3,615-6,078) em voluntários saudáveis. A absorção e a biodisponibilidade são diminuídas por efeitos de transportador e por um metabolismo substancial de primeira passagem. A proporcionalidade de dose foi demonstrada por um aumento da exposição ao nintedanib (intervalo de dose 50 - 450 mg, uma vez por dia, e 150-300 mg, duas vezes por dia). As concentrações plasmáticas no estado estacionário foram atingidas no prazo máximo de uma semana após administração da dose.

Após a ingestão de alimentos, a exposição ao nintedanib aumentou em aproximadamente 20% quando comparada com a administração em jejum (IC: 95,3-152,5%) e a absorção prolongou-se (t_{max} mediano em jejum: 2,00 h; com alimentos: 3,98 h).

Distribuição

Nintedanib segue pelo menos uma cinética bifásica de disposição. Após perfusão intravenosa, foi observado um elevado volume de distribuição (V_{ss} : 1.050 l, 45,0% gCV).

A ligação de nintedanib a proteínas no plasma humano, *in vitro*, foi elevada, com uma fração ligada de 97,8%. A albumina sérica é considerada a principal proteína de ligação. O nintedanib é distribuído preferencialmente no plasma, com uma razão sangue/plasma de 0,869.

Biotransformação

A reação metabólica prevalente para o nintedanib é a clivagem hidrolítica por esterases, resultando na fração ácida livre BIBF 1202. A fração BIBF 1202 é subsequentemente glucoronizada em BIBF 1202-glucoronido pelas enzimas uridina 5'-difosfo-glucoronosiltransferase (UGT), nomeadamente UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 e UGT 1A10.

Apenas uma parte menor da biotransformação de nintedanib é composta pelas vias do CYP, sendo a CYP 3A4 a enzima predominantemente envolvida. Não se conseguiu detetar o principal metabolito dependente do CYP no plasma, no estudo ADME em seres humanos. *In vitro*, o metabolismo dependente do CYP totalizou cerca de 5% quando comparado com cerca de 25% por clivagem de ésteres. Nintedanib, BIBF 1202 e BIBF 1202-glucoronido também não inibiram ou induziram as enzimas do CYP em estudos pré-clínicos. Não são assim esperadas interações medicamentosas entre o nintedanib e substratos do CYP, inibidores do CYP ou indutores do CYP.

Eliminação

A depuração plasmática total após perfusão intravenosa foi elevada (CL: 1,390 ml/min, 28,8% gCV). A excreção urinária da substância ativa inalterada no prazo de 48 h foi cerca de 0,05% da dose (31,5% gCV) após administração oral e cerca de 1,4% da dose (24,2% gCV) após administração intravenosa; a depuração renal foi de 20 ml/min (32,6% gCV). A principal via de eliminação de radioatividade relacionada com o fármaco após administração oral de [¹⁴C]-nintedanib foi a via fecal/excreção biliar (93,4% da dose; 2,61% gCV). A contribuição da excreção renal para a depuração total foi baixa (0,649% da dose; 26,3% gCV). A recuperação global foi considerada completa (acima de 90%) no prazo de 4 dias após a dosagem. A semivida terminal de nintedanib variou entre 10 e 15 h (% gCV de aproximadamente 50%).

Linearidade/não-linearidade

A farmacocinética (PK) de nintedanib pode ser considerada linear no que diz respeito ao tempo (p. ex., dados de doses únicas podem ser extrapolados para dados de doses múltiplas). A acumulação após administrações múltiplas foi 1,04 vezes maior para a C_{max} e 1,38 vezes maior para a AUC_τ. As concentrações mínimas de nintedanib permaneceram estáveis durante mais de um ano.

Transporte

O nintedanib é um substrato da gp-P. Para o potencial de interação de nintedanib com este transportador, ver secção 4.5. Foi demonstrado que o nintedanib não é um substrato ou um inibidor da OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2, ou MRP-2, *in vitro*. O nintedanib também não foi um substrato da BCRP. Apenas foi observado, *in vitro*, um fraco potencial inibitório da OCT-1, BCRP e gp-P, que se considera ser de reduzida relevância clínica. Aplica-se o mesmo quanto ao nintedanib ser um substrato da OCT-1.

Análise farmacocinética populacional em populações especiais

As propriedades farmacocinéticas de nintedanib foram similares em voluntários saudáveis, doentes com FPI e doentes com cancro. Com base nos resultados de uma análise da farmacocinética populacional (PopPK) em doentes com FPI e cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) (N=1.191) e em exames descritivos, a exposição ao nintedanib não foi influenciada pelo sexo (peso corporal corrigido), compromisso renal ligeiro e moderado (estimado pela depuração da creatinina), consumo de álcool e genótipo da gp-P. As análises PopPK indicaram efeitos moderados na exposição ao nintedanib por idade, peso corporal e raça (verabaixo). Com base na elevada variabilidade interindividual de exposição observada, os efeitos moderados não são considerados clinicamente relevantes (ver secção 4.4).

Idade

A exposição ao nintedanib aumentou linearmente com a idade. A AUC_{τ,ss} diminuiu cerca de 16% num doente de 45 anos de idade e aumentou cerca de 13% num doente de 76 anos relativamente a um doente com a idade mediana de 62 anos. O intervalo de idades abrangido pela análise foi de 29 a 85 anos; aproximadamente 5% da população tinha mais de 75 anos de idade. Com base num modelo PopPK, observou-se um aumento na exposição ao nintedanib de aproximadamente 20-25% em doentes ≥ 75 anos, quando comparados com os doentes com menos de 65 anos.

Não foram realizados estudos na população pediátrica.

Peso corporal

Foi observada uma correlação inversa entre o peso corporal e a exposição a nintedanib. A AUC_{τ,ss} diminuiu cerca de 25% num doente de 50 kg (percentil 5) e aumentou cerca de 19% num doente de 100 kg (percentil 95) relativamente a um doente com o peso mediano de 71,5 kg.

Raça

A exposição média da população ao nintedanib foi 33 - 50% superior em doentes chineses, de Taiwan e indianos e 16% superior em doentes japoneses, enquanto que foi 16 - 22% inferior em doentes coreanos, quando comparados a caucasianos (peso corporal corrigido). Os dados de indivíduos negros foram muito limitados, mas encontravam-se no mesmo intervalo de valores que os dos caucasianos.

Compromisso hepático

Num estudo dedicado de dose única, fase I, em comparação com indivíduos saudáveis, a exposição a nintedanib baseada na C_{max} e na AUC foi 2,2 vezes mais elevada nos voluntários com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A; IC 90% 1,3-3,7 para a C_{max} e 1,2-3,8 para a AUC, respetivamente). Em comparação com voluntários saudáveis, nos voluntários com compromisso hepático moderado (Child Pugh B) a exposição foi 7,6 vezes mais elevada com base na C_{max} (IC 90% 4,4-13,2) e 8,7 vezes mais elevada (IC 90% 5,7-13,1) com base na AUC. Não foram estudados indivíduos com compromisso hepático grave (Child Pugh C).

Tratamento concomitante com pirfenidona

Num estudo de farmacocinética dedicado, investigou-se o tratamento concomitante do nintedanib com pirfenidona em doentes com FPI. O grupo 1 recebeu uma dose única de 150 mg de nintedanib antes e após a titulação até aos 801 mg de pirfenidona, três vezes por dia, no estado estacionário (N=20 doentes tratados). O grupo 2 recebeu tratamento no estado estacionário com 801 mg de pirfenidona três vezes por dia e foram submetidos a um perfil farmacocinético antes e após pelo menos 7 dias de tratamento concomitante com 150 mg de nintedanib duas vezes por dia (N=17 doentes tratados). No grupo 1, as razões das médias geométricas ajustadas (intervalo de confiança (IC) de 90%) foram de 93% (57% - 151%) e de 96% (70% - 131%) para a C_{max} e a AUC_{0-tz} do nintedanib, respetivamente (n=12 para a comparação intraindividual). No grupo 2, as razões das médias geométricas ajustadas (IC de 90%) foram de 97% (86% - 110%) e de 95% (86% - 106%) para a $C_{max,ss}$ e a $AUC_{\tau,ss}$ da pirfenidona, respetivamente (n=12 para a comparação intraindividual). Com base nestes resultados, não existe evidência de uma interação medicamentosa farmacocinética relevante entre o nintedanib e a pirfenidona quando administrados em associação (ver secção 4.4).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicologia geral

Os estudos de toxicidade de dose única em ratos e murganhos indicaram um baixo potencial de toxicidade aguda para o nintedanib. Nos estudos de toxicologia de doses repetidas em ratos, os efeitos adversos (p. ex., espessamento das placas epifisárias, lesões dos incisivos) estavam sobretudo relacionados com o mecanismo de ação (ou seja, inibição do VEGFR-2) do nintedanib. Estas alterações são conhecidas de outros inibidores do VEGFR-2 e podem ser consideradas efeitos da classe.

Observou-se diarreia e vômitos acompanhados por consumo reduzido de alimentos e perda de peso corporal nos estudos de toxicidade em não-roedores.

Não houve evidência de aumento das enzimas hepáticas em ratos, cães e macacos *Cynomolgus*. Foram apenas observados ligeiros aumentos das enzimas hepáticas em macacos *Rhesus*, que não se deveram a efeitos adversos graves, tais como diarreia.

Toxicidade reprodutiva

Foi observada letalidade embrionária e efeitos teratogénicos em ratos, a níveis de exposição inferiores à dose máxima recomendada no homem (DMRH) de 150 mg, duas vezes por dia. Foram também verificados efeitos no desenvolvimento do esqueleto axial e no desenvolvimento das grandes artérias a níveis de exposição subterapêuticos.

Foi observada letalidade embrionária e efeitos teratogénicos em coelhos, numa exposição aproximadamente 3 vezes superior à DMRH, mas foram observados efeitos equívocos no desenvolvimento embrionário do esqueleto axial e coração a partir de um nível de exposição inferior à DMRH de 150 mg, duas vezes por dia.

Num estudo de desenvolvimento pré- e pós-natal em ratos, foram observados efeitos sobre o desenvolvimento pré- e pós-natal a uma exposição inferior à da DMRH.

Um estudo da fertilidade masculina e desenvolvimento embrionário precoce até à implantação, em ratos, não revelou efeitos no aparelho reprodutor masculino e na fertilidade masculina.

Em ratos, pequenas quantidades de nintedanib marcado radioativamente, e/ou os seus metabolitos, foram excretadas para o leite ($\leq 0,5\%$ da dose administrada).

A partir dos estudos de carcinogenicidade de 2 anos em murganhos e ratos, não existe qualquer evidência que aponte para um potencial carcinogénico de nintedanib.

Os estudos de genotoxicidade não indicaram qualquer potencial mutagénico para nintedanib.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

triglicéridos de cadeia média
massa estearínica
lecitina de soja (soja) (E322)

Invólucro da cápsula

gelatina
glicerol (85%)
dióxido de titânio (E171)
óxido de ferro vermelho (E172)
óxido de ferro amarelo (E172)

Tinta de impressão

goma-laca
óxido de ferro negro (E172)
propilenoglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Ofev 100 mg cápsulas moles/Ofev 150 mg cápsulas moles está disponível nas seguintes apresentações:

- 30 x 1 cápsulas moles em blisters unidose de alumínio/alumínio perfurado
- 60 x 1 cápsulas moles em blisters unidose de alumínio/alumínio perfurado

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de janeiro de 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica restrita (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem (100 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ofev 100 mg cápsulas moles
nintedanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 100 mg de nintedanib (sob a forma de esilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 x 1 cápsulas moles
60 x 1 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ofev 100 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Cartonagem (150 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ofev 150 mg cápsulas moles
nintedanib

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula contém 150 mg de nintedanib (sob a forma de esilato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lecitina de soja. Consultar o folheto informativo para informação adicional.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

30 x 1 cápsulas moles
60 x 1 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar acima de 25°C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Ofev 150 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister (100 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ofev 100 mg cápsulas
nintedanib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logótipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Não abrir antes de utilizar.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

Blister (150 mg)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ofev 150 mg cápsulas
nintedanib

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Boehringer Ingelheim (logótipo)

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

Não abrir antes de utilizar.

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Ofev 100 mg cápsulas moles Nintedanib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ofev e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ofev
3. Como tomar Ofev
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ofev
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ofev e para que é utilizado

Ofev contém a substância ativa nintedanib e está indicado para o tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) em adultos.

A FPI é uma doença em que o tecido dos seus pulmões fica mais espesso, rígido e com cicatrizes ao longo do tempo. Como resultado, as cicatrizes reduzem a capacidade de transferir oxigénio dos pulmões para a corrente sanguínea e torna-se difícil respirar profundamente. Ofev ajuda a diminuir as cicatrizes e a rigidez dos pulmões.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ofev

Não tome Ofev:

- se tem alergia a nintedanib, ao amendoim ou à soja, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ofev.

- se tem ou tiver tido problemas de fígado,
- se tem ou tiver tido problemas nos rins
- se tem ou tiver tido problemas de hemorragia,
- se está a tomar medicamentos para tornar o sangue mais fluido (tais como varfarina, fenprocumom ou heparina) para impedir a coagulação sanguínea.
- se tomar pirfenidona já que esta poderá aumentar o risco de ter diarreia, náuseas, vómitos e problemas de fígado,

- se sofrer ou tiver sofrido de problemas de coração (por exemplo, um ataque cardíaco),
- se tiver tido a uma cirurgia recente. Nintedanib pode afetar a forma como as suas feridas cicatrizam. Assim, o tratamento com Ofev será normalmente parado por algum tempo se tiver uma cirurgia. O seu médico irá decidir quando retomar o seu tratamento com este medicamento.

Com base nesta informação, o seu médico pode levar a cabo algumas análises ao sangue, por exemplo, para verificar a sua função hepática. O seu médico irá discutir os resultados dessas análises consigo e decidir se lhe pode ser administrado Ofev.

Enquanto tomar este medicamento, informe o seu médico imediatamente

- se tiver diarreia. O tratamento precoce da diarreia é importante (ver secção 4);
- se vomitar ou se sentir mal (náuseas);
- se tiver sintomas inexplicáveis tais como amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia), urina escura ou castanha (cor de chá), dor na zona superior lateral direita do estômago (abdómen), sangramento ou formação de nódos negros com mais facilidade do que o normal, ou sensação de cansaço. Estes podem ser sintomas de problemas de fígado graves;
- se tiver dores graves no estômago, febre, arrepios, mal-estar, vômitos ou rigidez ou inchaço abdominal, uma vez que estes podem ser sintomas de um furo na parede do estômago ou dos intestinos (“perfuração gastrointestinal”). Além disso, informe o seu médico se teve úlceras pépticas ou doença diverticular no passado, ou estiver a ser tratado concomitantemente com anti-inflamatórios (AINEs) (utilizados para o alívio da dor e inchaço) ou esteroides (utilizados para a inflamação e alergias), visto que podem aumentar este risco;
- se tiver dores, inchaço, vermelhidão, sensação de calor num membro, uma vez que estes podem ser sintomas de coágulos sanguíneos numa veia (um tipo de vaso sanguíneo) ;
- se tiver pressão ou dor no peito, tipicamente no lado esquerdo do corpo, dor no pescoço, maxilares, ombro ou braço, um batimento cardíaco acelerado, falta de ar, náuseas e vômitos, uma vez que podem ser sintomas de um ataque cardíaco;
- se tiver alguma hemorragia grave.

Crianças e adolescentes

Ofev não deve ser tomado por crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Ofev

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos de ervanária e medicamento obtidos sem receita médica.

Ofev pode interagir com determinados medicamentos. Os seguintes medicamentos são exemplos dos que podem aumentar os níveis de nintedanib no seu sangue, podendo assim aumentar o risco de efeitos secundários (ver secção 4):

- um medicamento utilizado para tratar infeções fúngicas (cetoconazol)
- um medicamento utilizado para tratar infeções bacterianas (eritromicina)
- um medicamento que afeta o seu sistema imunitário (ciclosporina)

Os seguintes medicamentos são exemplos dos que podem baixar os níveis de nintedanib no seu sangue e podem assim reduzir a eficácia de Ofev:

- um antibiótico utilizado para tratar a tuberculose (rifampicina)
- medicamentos para tratar convulsões (carbamazepina, fenitoína)
- um medicamento de ervanária para tratar a depressão (erva de S. João (hipericão))

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não tome este medicamento durante a gravidez, uma vez que pode ser nocivo para o seu bebé e causar defeitos congénitos (de nascença) .

As mulheres que engravidem devem utilizar uma combinação eficaz de métodos contraceptivos, incluindo métodos de barreira como uma segunda forma de contraceção, enquanto estiverem a tomar Ofev e pelo menos nos 3 meses após parar o tratamento. Deverá discutir com o seu médico os métodos contraceptivos mais adequados para si.

Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico se engravidar durante o tratamento com Ofev.

Não amamente durante o tratamento com Ofev, uma vez que pode existir um risco de danos para a criança amamentada.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Ofev pode ter um efeito reduzido na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não deve conduzir veículos ou utilizar máquinas caso se sinta indisposto.

Ofev contém lecitina de soja

Não tome este medicamento se for alérgico à soja ou ao amendoim (ver secção 2).

3. Como tomar Ofev

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de uma cápsula de 100 mg duas vezes por dia (num total de 200 mg por dia). Tome as cápsulas com 12 horas de intervalo e à mesma hora todos os dias, por exemplo, uma cápsula de manhã e uma cápsula à noite. Isto assegura a manutenção de uma quantidade constante de nintedanib na sua corrente sanguínea. Engula as cápsulas inteiras com água e não as mastigue ou esmague. É recomendado que tome as cápsulas com alimentos, ou seja, durante ou imediatamente antes ou depois de uma refeição.

Não tome mais do que a dose recomendada de duas cápsulas de Ofev 100 mg por dia.

Caso não tolere a dose recomendada de duas cápsulas de Ofev 100 mg por dia (ver efeitos secundários possíveis na secção 4), o seu médico pode aconselhá-lo a parar de tomar este medicamento. Não reduza a dose nem pare o tratamento por sua iniciativa sem contactar o seu médico primeiro.

Se tomar mais Ofev do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Ofev

Não tome duas cápsulas ao mesmo tempo caso se tenha esquecido de tomar a sua dose anterior. Deverá tomar a sua próxima dose de Ofev de 100 mg tal como planeado na próxima toma programada recomendada pelo seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar Ofev

Não pare de tomar Ofev sem falar primeiro com o seu médico. É importante tomar este medicamento todos os dias e durante o período de tempo que o médico lhe tiver indicado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Terá de prestar atenção especial caso sinta os seguintes efeitos secundários durante o tratamento com Ofev:

Diarreia (*muito frequente, pode afetar mais de 1 em 10 pessoas*):

A diarreia pode levar à desidratação: uma perda de líquidos e sais importantes (electrólitos, tais como sódio e potássio) do seu corpo. Aos primeiros sinais de diarreia, beba muitos líquidos e contacte imediatamente o seu médico. Inicie um tratamento antidiarreico apropriado, p. ex. com loperamida, tão rapidamente quanto possível.

Os seguintes efeitos secundários foram observados durante o tratamento com este medicamento:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Mal-estar (náuseas)
- Dor na parte inferior do corpo (abdómen)
- Resultados anormais nos exames laboratoriais ao fígado.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Vômitos
- Perda de apetite
- Perda de peso
- Hemorragia
- Erupção cutânea

Efeitos secundários pouco frequentes (pouco frequentes, podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Pancreatite
- Problemas de fígado graves
- Baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia)
- Tensão arterial elevada (hipertensão arterial)
- Icterícia, ou seja, um amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos devido a níveis elevados de bilirrubina
- Comichão
- Ataque cardíaco

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Insuficiência renal

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ofev

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar Ofev acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se notar que o blister que contém as cápsulas estiver aberto ou uma cápsula estiver partida.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ofev

- A substância ativa é nintedanib. Cada cápsula mole contém 100 mg de nintedanib (sob a forma de esilato).
- Os outros componentes são:
Enchimento da cápsula: Triglicéridos de cadeia média, massa estearínica, lecitina de soja (E322)
Invólucro da cápsula: Gelatina, glicerol (85%), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172)
Tinta de impressão: Goma-laca, óxido de ferro negro (E172), propilenoglicol (E1520)

Qual o aspeto de Ofev e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Ofev 100 mg são cápsulas cor de pêssego, opacas, oblongas, de gelatina mole, com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e “100” impressos a negro num dos lados.

Estão disponíveis duas apresentações de Ofev 100 mg cápsulas:

- 30 x 1 cápsulas moles em blisters unidose de alumínio/alumínio perfurado
- 60 x 1 cápsulas moles em blisters unidose de alumínio/alumínio perfurado

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 Pharma 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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Folheto informativo: Informação para o doente

Ofev 150 mg cápsulas moles Nintedanib

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Ofev e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Ofev
3. Como tomar Ofev
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Ofev
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Ofev e para que é utilizado

Ofev contém a substância ativa nintedanib e está indicado para o tratamento de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI) em adultos.

A FPI é uma doença em que o tecido dos seus pulmões fica mais espesso, rígido e com cicatrizes ao longo do tempo. Como resultado, as cicatrizes reduzem a capacidade de transferir oxigénio dos pulmões para a corrente sanguínea e torna-se difícil respirar fundo. Ofev ajuda a diminuir as cicatrizes e a rigidez dos pulmões.

2. O que precisa de saber antes de tomar Ofev

Não tome Ofev:

- se tem alergia a nintedanib, ao amendoim ou à soja, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Ofev.

- se tem ou tiver tido problemas de fígado,
- se tem ou tiver tido problemas nos rins
- se tem ou tiver tido problemas de hemorragia,
- se está a tomar medicamentos para tornar o sangue mais fluido (tais como varfarina, fenprocumon ou heparina) para impedir a coagulação sanguínea.
- se tomar pirfenidona já que esta poderá aumentar o risco de ter diarreia, náuseas, vómitos e problemas de fígado,

- se sofrer ou tiver sofrido de problemas de coração (por exemplo, um ataque cardíaco),
- se tiver tido a uma cirurgia recente. Nintedanib pode afetar a forma como as suas feridas cicatrizam. Assim, o tratamento com Ofev será normalmente parado por algum tempo se tiver uma cirurgia. O seu médico irá decidir quando retomar o seu tratamento com este medicamento.

Com base nesta informação, o seu médico pode levar a cabo algumas análises ao sangue, por exemplo, para verificar a sua função hepática. O seu médico irá discutir os resultados dessas análises consigo e decidir se lhe pode ser administrado Ofev.

Enquanto tomar este medicamento, informe o seu médico imediatamente

- se tiver diarreia. O tratamento precoce da diarreia é importante (ver secção 4);
- se vomitar ou se sentir mal (náuseas);
- se tiver sintomas inexplicáveis tais como amarelecimento da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia), urina escura ou castanha (cor de chá), dor na zona superior lateral direita do estômago (abdómen), sangramento ou formação de nódos negros com mais facilidade do que o normal, ou sensação de cansaço. Estes podem ser sintomas de problemas de fígado graves;
- se tiver dores graves no estômago, febre, arrepios, mal-estar, vômitos ou rigidez ou inchaço abdominal, uma vez que estes podem ser sintomas de um furo na parede do estômago ou dos intestinos (“perfuração gastrointestinal”). Além disso, informe o seu médico se teve úlceras pépticas ou doença diverticular no passado, ou estiver a ser tratado concomitantemente com anti-inflamatórios (AINEs) (utilizados para o alívio da dor e inchaço) ou esteroides (utilizados para a inflamação e alergias), visto que podem aumentar este risco;
- se tiver dores, inchaço, vermelhidão, sensação de calor num membro, uma vez que estes podem ser sintomas de coágulos sanguíneos numa veia (um tipo de vaso sanguíneo) ;
- se tiver pressão ou dor no peito, tipicamente no lado esquerdo do corpo, dor no pescoço, maxilares, ombro ou braço, um batimento cardíaco acelerado, falta de ar, náuseas e vômitos, uma vez que podem ser sintomas de um ataque cardíaco;
- se tiver alguma hemorragia grave.

Crianças e adolescentes

Ofev não deve ser tomado por crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade.

Outros medicamentos e Ofev

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos de ervanária e medicamento obtidos sem receita médica.

Ofev pode interagir com determinados medicamentos. Os seguintes medicamentos são exemplos dos que podem aumentar os níveis de nintedanib no seu sangue, podendo assim aumentar o risco de efeitos secundários (ver secção 4):

- um medicamento utilizado para tratar infeções fúngicas (cetoconazol)
- um medicamento utilizado para tratar infeções bacterianas (eritromicina)
- um medicamento que afeta o seu sistema imunitário (ciclosporina)

Os seguintes medicamentos são exemplos dos que podem diminuir os níveis de nintedanib no seu sangue e podem assim reduzir a eficácia de Ofev:

- um antibiótico utilizado para tratar a tuberculose (rifampicina)
- medicamentos para tratar convulsões (carbamazepina, fenitoína)
- um medicamento de ervanária para tratar a depressão (erva de S. João (hipericão))

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Não tome este medicamento durante a gravidez, uma vez que pode ser nocivo para o seu bebé e causar defeitos congénitos (de nascença) .

As mulheres que engravidem devem utilizar uma combinação eficaz de métodos contraceptivos, incluindo métodos de barreira como uma segunda forma de contraceção, enquanto estiverem a tomar Ofev e pelo menos nos 3 meses após parar o tratamento. Deverá discutir com o seu médico os métodos contraceptivos mais adequados para si.

Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico se engravidar durante o tratamento com Ofev.

Não amamente durante o tratamento com Ofev, uma vez que pode existir um risco de danos para a criança amamentada.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Ofev pode ter um efeito reduzido na sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Não deve conduzir veículos ou utilizar máquinas caso se sinta indisposto.

Ofev contém lecitina de soja

Não tome este medicamento se for alérgico a soja ou amendoim (ver secção 2).

3. Como tomar Ofev

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada é de uma cápsula de 150 mg duas vezes por dia (num total de 300 mg por dia). Tome as cápsulas duas vezes por dia, com aproximadamente 12 horas de intervalo e à mesma hora todos os dias, por exemplo, uma cápsula de manhã e uma cápsula à noite. Isto assegura a manutenção de uma quantidade constante de nintedanib na sua corrente sanguínea. Engula as cápsulas inteiras com água e não as mastigue ou esmague. É recomendado que tome as cápsulas com alimentos, ou seja, durante ou imediatamente antes ou depois de uma refeição.

Não tome mais do que a dose recomendada de duas cápsulas de Ofev 150 mg por dia.

Caso não tolere a dose recomendada de duas cápsulas de Ofev 150 mg por dia (ver efeitos secundários possíveis na secção 4), o seu médico pode reduzir a dose diária de Ofev. Não reduza a dose nem pare o tratamento por sua iniciativa sem contactar o seu médico primeiro.

O seu médico pode reduzir a sua dose recomendada para duas vezes 100 mg por dia (num total de 200 mg por dia). Neste caso, o seu médico irá prescrever Ofev 100 mg cápsulas para o seu tratamento. Não tome mais do que a dose recomendada de duas cápsulas de Ofev 100 mg por dia se a sua dose diária tiver sido reduzida para 200 mg por dia.

Se tomar mais Ofev do que deveria

Contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente.

Caso se tenha esquecido de tomar Ofev

Não tome duas cápsulas ao mesmo tempo caso se tenha esquecido de tomar a sua dose anterior. Deverá tomar a sua próxima dose de Ofev de 150 mg tal como planeado na próxima toma programada recomendada pelo seu médico ou farmacêutico.

Se parar de tomar Ofev

Não pare de tomar Ofev sem falar primeiro com o seu médico. É importante tomar este medicamento todos os dias e durante o período de tempo que o médico lhe tiver indicado.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Terá de prestar atenção especial caso sinta os seguintes efeitos secundários durante o tratamento com Ofev:

Diarreia (*muito frequente, pode afetar mais de 1 em 10 pessoas*):

A diarreia pode levar à desidratação: uma perda importante de líquidos e sais (electrólitos, tais como sódio e potássio) do seu organismo. Aos primeiros sinais de diarreia, beba muitos líquidos e contacte imediatamente o seu médico. Inicie um tratamento antidiarreico apropriado, p. ex. com loperamida, tão rapidamente quanto possível.

Os seguintes efeitos secundários foram observados durante o tratamento com este medicamento:

Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Mal-estar (náuseas)
- Dor na parte inferior do corpo (abdómen)
- Resultados anormais nos exames laboratoriais ao fígado.

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Vômitos
- Perda de apetite
- Perda de peso
- Hemorragia
- Erupção cutânea

Efeitos secundários pouco frequentes (pouco frequentes, podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- Pancreatite
- Problemas de fígado graves
- Baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia)
- Tensão arterial elevada (hipertensão arterial)
- Icterícia, ou seja, um amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos devido a níveis elevados de bilirrubina
- Comichão
- Ataque cardíaco

Desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- Insuficiência renal

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Ofev

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não conservar Ofev acima de 25°C.

Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

Não utilize este medicamento se notar que o blister que contém as cápsulas estiver aberto ou uma cápsula estiver partida.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ofev

- A substância ativa é nintedanib. Cada cápsula mole contém 150 mg de nintedanib (sob a forma de esilato).
- Os outros componentes são:
Enchimento da cápsula: Triglicéridos de cadeia média, massa estearínica, lecitina de soja (E322)
Invólucro da cápsula: Gelatina, glicerol (85%), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172)
Tinta de impressão: Goma-laca, óxido de ferro negro (E172), propilenoglicol (E1520)

Qual o aspeto de Ofev e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Ofev 150 mg são cápsulas de cor castanha, opacas, oblongas, de gelatina mole, com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e “150” impressos a negro num dos lados.

Estão disponíveis duas apresentações de Ofev 150 mg cápsulas:

- 30 x 1 cápsulas moles em blisters unidose de alumínio/alumínio perfurado
- 60 x 1 cápsulas moles em blisters unidose de alumínio/alumínio perfurado

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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 Pharma 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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.