

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ofev 100 mg cápsulas moles

Ofev 150 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ofev 100 mg cápsulas moles

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

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula mole de 100 mg contém 1,2 mg de lecitina de soja.

Ofev 150 mg cápsulas moles

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

Excipiente com efeito conhecido

Cada cápsula mole de 150 mg contém 1,8 mg de lecitina de soja.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole (cápsula)

Ofev 100 mg cápsulas moles

As cápsulas moles de Ofev 100 mg são cápsulas (aprox. 16 mm x 6 mm) de cor de pêssego, opacas, oblongas, de gelatina mole, marcadas com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e “100” num dos lados.

Ofev 150 mg cápsulas moles

As cápsulas moles de Ofev 150 mg são cápsulas (aprox. 18 mm x 7 mm) de cor castanha, opacas, oblongas, de gelatina mole, marcadas com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e “150” num dos lados.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Ofev é indicado para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI) em adultos.

Ofev também é indicado para o tratamento de outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo em adultos (ver secção 5.1).

Ofev é indicado para o tratamento da doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES) em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento deve ser iniciado por médicos com experiência na gestão de doenças para as quais Ofev está aprovado.

Posologia

Adultos

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, em doentes adultos) ou com uma dose reduzida (100 mg, duas vezes por dia, em doentes adultos). Se um doente adulto não tolerar 100 mg duas vezes por dia, o tratamento com Ofev deverá ser interrompido.

Se houver persistência de diarreia, náuseas e/ou vômitos apesar de terem sido implementados os cuidados de suporte apropriados (incluindo terapêutica anti-emética), poderá ser necessário reduzir a dose ou interromper o tratamento. O tratamento poderá ser retomado com uma dose reduzida (100 mg duas vezes por dia, em doentes adultos) ou com a dose completa (150 mg duas vezes por dia, em doentes adultos). Em caso de persistência de diarreia, náuseas e/ou vômitos graves apesar do tratamento sintomático, deve descontinuar-se a terapêutica com Ofev (ver secção 4.4).

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, em doentes adultos) mal as transaminases tenham regressado aos valores iniciais, podendo ser subsequentemente aumentada para a dose completa (150 mg, duas vezes por dia, em doentes adultos) (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* em doentes idosos. 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

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

Em doentes adultos 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

O nintedanib não deve ser utilizado em crianças (ver secções 4.8 e 5.1).

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. A cápsula não deve ser aberta nem esmagada (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

- Gravidez (ver secção 4.6).
- Hipersensibilidade ao 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 clínicos (ver secção 5.1), a diarreia foi a reação adversa gastrointestinal mais frequente (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.

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 uma redução da dose ou a interrupção do tratamento. O tratamento com Ofev pode ser retomado com uma dose reduzida ou com uma dose completa (ver secção 4.2 Ajustes de dose). 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. Em ensaios clínicos, as náuseas levaram à interrupção de Ofev em até 2,1% dos doentes e os vômitos levaram à interrupção de Ofev em até 1,4% 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 ou com uma dose completa (ver secção 4.2 Ajustes de dose). 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 reações adversas pode ser superior em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child Pugh A). Os doentes adultos 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, fosfatase alcalina (FA) no sangue, gama-glutamilttransferase (GGT), ver secção 4.8) 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 x 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 ou reintroduzido com uma dose reduzida que pode subsequentemente ser aumentada para a dose completa (ver secção 4.2 Ajustes de dose). 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 adultos 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.

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 ensaios clínicos. 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 medicamentos que pudessem causar hemorragia). Dessa forma, esses doentes apenas devem ser tratados com Ofev se o benefício esperado se sobrepuser ao risco potencial.

Acontecimentos tromboembólicos arteriais

Os doentes com um historial recente de enfarte do miocárdio ou acidente vascular cerebral foram excluídos dos ensaios clínicos. Nos ensaios clínicos com doentes adultos, os acontecimentos tromboembólicos arteriais foram pouco frequentemente notificados (Ofev 2,5% *versus* placebo 0,7% nos INPULSIS; Ofev 0,9% *versus* placebo 0,9% no INBUILD; Ofev 0,7% *versus* placebo 0,7% no SENCIS). Nos ensaios INPULSIS, uma percentagem mais elevada de doentes sofreu enfartes do miocárdio no grupo do Ofev (1,6%) em comparação com o grupo do placebo (0,5%), enquanto as reações adversas que refletem doença cardíaca isquémica estavam equilibradas entre os grupos do Ofev e do placebo. No ensaio INBUILD, o enfarte do miocárdio foi observado com uma baixa frequência: Ofev 0,9% *versus* placebo 0,9%. No ensaio SENCIS, o enfarte do miocárdio foi observado com pouca frequência no grupo do placebo (0,7%) e não foi observado no grupo do Ofev. 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.

Aneurismas e dissecções das artérias

A utilização de inibidores do VEGF em doentes que sofram ou não de hipertensão arterial poderá promover a formação de aneurismas e/ou dissecções das artérias. Este risco deve ser cuidadosamente considerado em doentes com fatores de risco, como por exemplo hipertensão arterial ou historial de aneurisma, antes de se iniciar a terapêutica com Ofev.

Tromboembolismo venoso

Nos ensaios clínicos, 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 e colite isquémica

Nos ensaios clínicos com doentes adultos, a frequência de doentes com perfuração foi de até 0,3% nos dois grupos de tratamento. Devido ao mecanismo de ação do nintedanib, os doentes podem correr um risco aumentado de sofrerem perfuração gastrointestinal. Foram notificados casos de perfurações gastrointestinais e casos de colite isquémica, 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 ou colite isquémica. Excepcionalmente, Ofev pode ser reintroduzido após a resolução completa da colite isquémica e uma avaliação cuidadosa da afeção do doente e de outros fatores de risco.

Proteinúria no intervalo nefrótico e microangiopatia trombótica

No período pós-comercialização foram notificados muito poucos casos de proteinúria no intervalo nefrótico, com ou sem compromisso da função renal. Os resultados histológicos em casos individuais foram consistentes com microangiopatia glomerular, com ou sem trombos renais. Foi observada reversão dos sintomas após a descontinuação de Ofev, com proteinúria residual em alguns casos. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de síndrome nefrótica. Os inibidores da via do VEGF foram associados a microangiopatia trombótica (MAT), incluindo muito poucos casos com o nintedanib. Se ocorrerem achados laboratoriais ou clínicos associados a MAT em doentes que estejam a receber nintedanib, o tratamento com nintedanib deve ser descontinuado e deve proceder-se a uma avaliação minuciosa da MAT.

Hipertensão

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

Hipertensão pulmonar

Os dados sobre a utilização de Ofev em doentes com hipertensão pulmonar são limitados. Os doentes com hipertensão pulmonar significativa (índice cardíaco ≤ 2 l/min/m², ou epoprostenol/treprostinil parentérico, ou com insuficiência cardíaca direita significativa) foram excluídos dos ensaios INBUILD e SENSCIS. Ofev não deve ser utilizado em doentes com hipertensão pulmonar grave. Recomenda-se uma monitorização rigorosa em doentes com hipertensão pulmonar ligeira a moderada.

Complicações com a cicatrização de feridas

Não foi observado nos ensaios clínicos, 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 pifenedona

Num estudo de farmacocinética dedicado, investigou-se o tratamento concomitante do nintedanib com pifenedona em doentes com FPI. Com base nestes resultados, não existe evidência de uma interação medicamentosa farmacocinética relevante entre o nintedanib e a pifenedona quando administrados em associação (ver secção 5.2). Dada a similaridade dos perfis de segurança para ambos os medicamentos, é possível que ocorram reações adversas aditivas 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 (Seção 5.1). Uma vez que outros inibidores da tirosina quinase são conhecidos por exercerem um efeito sobre QT, deve ser tida especial precaução quando nintedanib é administrado 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 das reações adversas 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 CYP, é considerada baixa.

Administração concomitante com outros medicamentos

A administração concomitante de nintedanib com contraceptivos hormonais orais não alterou de forma relevante a farmacocinética dos contraceptivos hormonais orais (ver secção 5.2).

A administração concomitante de nintedanib com bosentano não alterou a farmacocinética do nintedanib (ver secção 5.2).

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 e a utilizarem métodos contraceptivos altamente eficazes no início, durante o tratamento e pelo menos 3 meses depois da última dose de Ofev. Nintedanib não afeta de forma relevante a exposição plasmática de etinilestradiol e levonorgestrel (ver secção 5.2). A eficácia dos contraceptivos hormonais orais pode ser comprometida por vômitos e/ou diarreia ou outras situações que possam afetar a absorção. As

mulheres que estejam a tomar contraceptivos hormonais orais e que apresentem estas condições devem ser aconselhadas a utilizar um método contraceptivo alternativo que seja altamente eficaz.

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 (ver secção 4.3), sendo necessário efetuar testes de gravidez antes do tratamento com Ofev e durante o tratamento, conforme apropriado.

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, o tratamento tem de ser interrompido e a doente deve ser informada do potencial perigo para o feto.

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

Nos ensaios clínicos e durante a experiência 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, consulte a secção 4.4.

Tabela de reações adversas

A Tabela 1 apresenta um resumo das reações adversas medicamentosas (RAM) por Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) segundo a base de dados MedDRA e por categoria de frequência, 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).

Tabela 1: Resumo das RAMs por categoria de frequência

Frequência			
Classe de Sistemas de Órgãos termo preferido	Fibrose pulmonar idiopática	Outras DPIs fibrosantes crônicas com fenótipo progressivo	Doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistêmica
Doenças do sangue e do sistema linfático			
Trombocitopenia	Pouco frequente	Pouco frequente	Pouco frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição			
Diminuição de peso	Frequente	Frequente	Frequente
Apetite diminuído	Frequente	Muito frequente	Frequente
Desidratação	Pouco frequente	Pouco frequente	Desconhecida
Cardiopatias			
Enfarte do miocárdio	Pouco frequente	Pouco frequente	Desconhecida
Vasculopatias			
Hemorragia (ver seção 4.4)	Frequente	Frequente	Frequente
Hipertensão	Pouco frequente	Frequente	Frequente
Aneurismas e dissecções das artérias	Desconhecida	Desconhecida	Desconhecida
Doenças gastrointestinais			
Diarreia	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Náuseas	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Dor abdominal	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Vômitos	Frequente	Muito frequente	Muito frequente
Pancreatite	Pouco frequente	Pouco frequente	Desconhecida
Colite	Pouco frequente	Pouco frequente	Pouco frequente
Afeções hepatobiliares			
Lesão hepática induzida por fármacos	Pouco frequente	Frequente	Pouco frequente
Enzimas hepáticas aumentadas	Muito frequente	Muito frequente	Muito frequente
Alanina aminotransferase (ALT) aumentada	Frequente	Muito frequente	Frequente
Aspartato aminotransferase (AST) aumentada	Frequente	Frequente	Frequente
Gama-glutamiltransferase (GGT) aumentada	Frequente	Frequente	Frequente
Hiperbilirrubinemia	Pouco frequente	Pouco frequente	Desconhecida
Fosfatase alcalina (FA) no sangue aumentada	Pouco frequente	Frequente	Frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos			
Erupção cutânea	Frequente	Frequente	Pouco frequente
Prurido	Pouco frequente	Pouco frequente	Pouco frequente
Alopecia	Pouco frequente	Pouco frequente	Desconhecida
Doenças renais e urinárias			
Insuficiência renal (ver seção 4.4)	Desconhecida	Desconhecida	Pouco frequente
Proteinúria	Pouco frequente	Pouco frequente	Desconhecida
Doenças do sistema nervoso			
Cefaleia	Frequente	Frequente	Frequente

Descrição de determinadas reações adversas

Diarreia

Nos ensaios clínicos (ver secção 5.1), a diarreia foi o acontecimento gastrointestinal notificado com maior frequência. Na maioria dos doentes, o acontecimento foi de intensidade ligeira a moderada. Mais de dois terços dos doentes que sofreram diarreia notificaram o seu início já durante os primeiros três meses de tratamento. Na maioria dos doentes, os acontecimentos foram controlados por terapêutica antidiarreica, redução de dose ou interrupção do tratamento (ver secção 4.4). A Tabela 2 apresenta uma descrição geral dos acontecimentos de diarreia notificados nos ensaios clínicos:

Tabela 2: Diarreia em ensaios clínicos ao longo de 52 semanas

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarreia	18,4%	62,4%	23,9%	66,9%	31,6%	75,7%
Diarreia grave	0,5%	3,3%	0,9%	2,4%	1,0%	4,2%
Diarreia conducente à redução da dose de Ofev	0%	10,7%	0,9%	16,0%	1,0%	22,2%
Diarreia conducente à descontinuação de Ofev	0,2%	4,4%	0,3%	5,7%	0,3%	6,9%

Aumento das enzimas hepáticas

Nos ensaios INPULSIS, foram notificados aumentos das enzimas hepáticas em 13,6% *versus* 2,6% dos doentes tratados com Ofev e placebo, respetivamente. No ensaio INBUILD, foram notificados aumentos das enzimas hepáticas em 22,6% *versus* 5,7% dos doentes tratados com Ofev e placebo, respetivamente. No ensaio SENSCIS, foram notificados aumentos das enzimas hepáticas em 13,2% *versus* 3,1% dos doentes tratados com Ofev e placebo, respetivamente (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.

Hemorragia

Em ensaios clínicos, a frequência de doentes que tiveram hemorragia foi ligeiramente superior em doentes tratados com Ofev ou comparável entre os braços de tratamento (Ofev 10,3% *versus* placebo 7,8% nos INPULSIS; Ofev 11,1% *versus* placebo 12,7% no INBUILD; Ofev 11,1% *versus* placebo 8,3% no SENSCIS). A epistaxe sem gravidade foi o acontecimento hemorrágico mais frequentemente notificado. Ocorreram acontecimentos hemorrágicos graves com uma frequência baixa nos 2 grupos de tratamento (Ofev 1,3% *versus* placebo 1,4% nos INPULSIS; Ofev 0,9% *versus* placebo 1,5% no INBUILD; Ofev 1,4% *versus* placebo 0,7% no SENSCIS).

Os acontecimentos hemorrágicos pós-comercialização incluem, entre outros, os sistemas de órgãos gastrointestinal, respiratório e nervoso central, sendo os mais frequentes os gastrointestinais (ver secção 4.4).

Proteinúria

Em ensaios clínicos, a frequência de doentes que tiveram proteinúria foi baixa e comparável entre os braços de tratamento (Ofev 0,8% *versus* placebo 0,5% nos INPULSIS; Ofev 1,5% *versus* placebo 1,8% no INBUILD; Ofev 1,0% *versus* placebo 0,0% no SENSCIS). A síndrome nefrótica não foi notificada nos ensaios clínicos. No período pós-comercialização foram notificados muito poucos casos de proteinúria no intervalo nefrótico, com ou sem compromisso da função renal. Os resultados histológicos em casos individuais foram consistentes com microangiopatia glomerular, com ou sem trombos renais. Foi observada reversão dos sintomas após a descontinuação de Ofev, com proteinúria

residual em alguns casos. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que desenvolvam sinais ou sintomas de síndrome nefrótica (ver secção 4.4).

População pediátrica

Os dados de segurança sobre o nintedanib em doentes pediátricos são limitados.

Foram tratados no total 39 doentes com idades compreendidas entre os 6 e 17 anos, num ensaio aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com 24 semanas de duração, seguido de um tratamento sem ocultação com nintedanib, de duração variável (ver secção 5.1). De forma consistente com o perfil de segurança observado em doentes adultos com FPI, outras DPIs fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo e SSc-ILD, as reações adversas mais frequentemente notificadas com o nintedanib durante o período controlado por placebo foram diarreia (38,5%), vómitos (26,9%), náuseas (19,2%), dores abdominais (19,2%) e cefaleias (11,5%).

As afeções hepatobiliares notificadas com o nintedanib durante o período controlado por placebo foram lesão hepática (3,8%) e um aumento nas provas da função hepática (3,8%). Devido ao facto de os dados serem limitados, não se sabe ao certo se o risco de lesão hepática induzida pelo fármaco é semelhante nas crianças em comparação com os adultos (ver secção 4.4).

Com base em dados pré-clínicos, monitorizou-se o desenvolvimento ósseo, do crescimento e dos dentes no ensaio clínico pediátrico como riscos potenciais (ver secção 5.3). O potencial impacto sobre o crescimento e desenvolvimento dos dentes é desconhecido (ver secção 5.1).

Não estão disponíveis dados de segurança a longo prazo em doentes pediátricos. Existem incertezas em relação ao potencial impacto sobre o crescimento, desenvolvimento dos dentes, puberdade e sobre o risco de lesão hepática.

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: L01EX09

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. Para além disso, o nintedanib inibe as cinases Lck (proteína tirosina cinase específica dos linfócitos), Lyn (proteína tirosina cinase lyn), Src (proteína tirosina cinase proto-oncogene src) e CSF1R (recetor do fator estimulante de colónias 1). O nintedanib liga-se competitivamente ao local de ligação da adenosina trifosfato (ATP) nestas cinases e bloqueia as cascatas de sinalização intracelular, que demonstraram estar envolvidas na patogénese da remodelação do tecido fibrótico na doença pulmonar intersticial.

Efeitos farmacodinâmicos

Em estudos *in vitro* com células humanas, o nintedanib demonstrou inibir processos que se pensa estarem envolvidos no início da patogénese fibrótica, a libertação de mediadores pró-fibróticos de monócitos do sangue periférico e a polarização de macrófagos para macrófagos alternativamente ativados. O nintedanib demonstrou inibir processos essenciais na fibrose dos órgãos, a proliferação e migração de fibroblastos e a transformação no fenótipo de miofibroblasto ativo e a secreção da matriz extracelular. Em estudos com animais de diversos modelos de FPI, ES/DPI-ES, DPI associada a artrite reumatoide (DPI-AR) e fibrose de outros órgãos, o nintedanib demonstrou ter efeitos anti-inflamatórios e efeitos anti-fibróticos nos pulmões, pele, coração, rins e fígado. O nintedanib também demonstrou ter atividade vascular. Reduziu a apoptose celular no endotélio microvascular dérmico e atenuou a remodelação vascular pulmonar ao diminuir a proliferação de células do músculo liso vascular, a espessura da parede dos vasos pulmonares e a percentagem de vasos pulmonares ocluídos.

Eficácia e segurança clínicas

Fibrose pulmonar idiopática (FPI)

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 3 para resultados individuais e coletivos dos estudos.

Tabela 3: Taxa anual de diminuição da CVF (ml) nos ensaios INPULSIS-1, INPULSIS-2 e respetivos dados agrupados - conjunto tratado

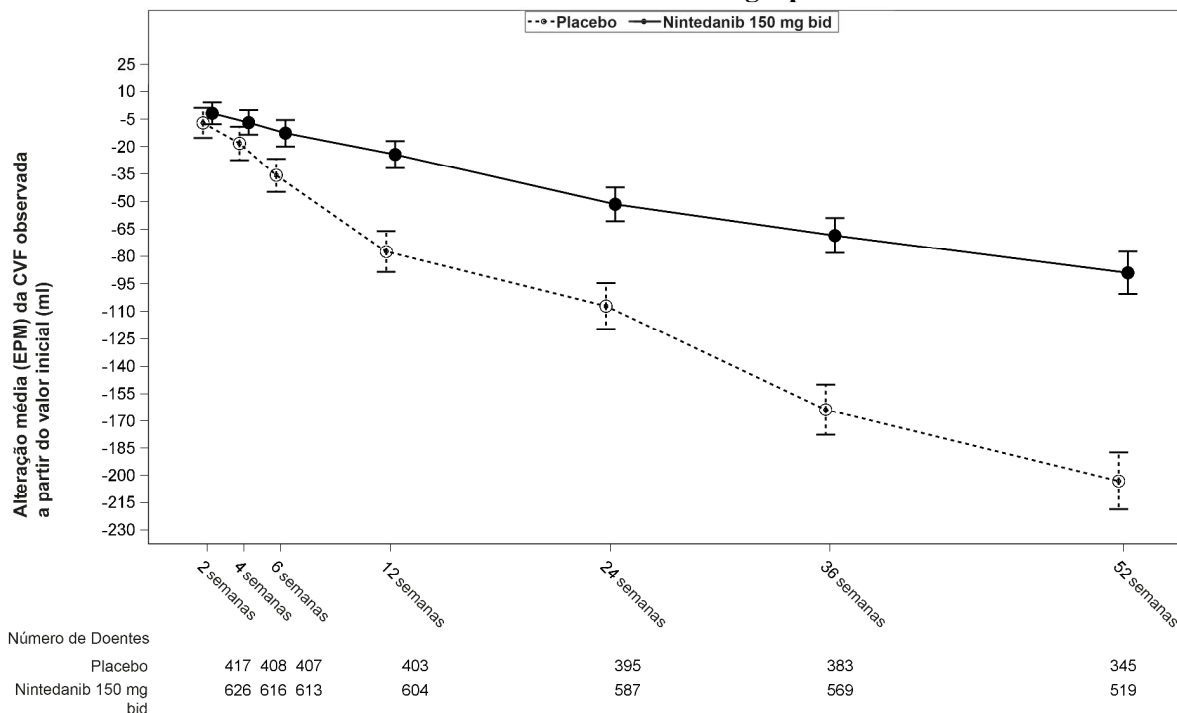
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 dados agrupados	
	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	204	309	219	329	423	638
Taxa ¹ (EP) de diminuição ao longo de 52 semanas	-239,9 (18,71)	-114,7 (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

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.

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 4 para resultados individuais e agrupados dos estudos.

Tabela 4: 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

¹ Doentes 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.

² Baseado 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 5: 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

Na análise conjunta dos ensaios INPULSIS, os valores iniciais nas pontuações do SGRQ foram de 39,51 no grupo do nintedanib e de 39,58 no grupo do placebo. 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

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 6 para resultados individuais e agrupados dos estudos.

Tabela 6: 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.

Numa análise de sensibilidade pré-especificada, 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).

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). 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 7: 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.

Tratamento a longo prazo com Ofev em doentes com FPI (INPULSIS-ON)

Um ensaio de extensão aberto com Ofev incluiu 734 doentes com FPI. Os doentes que completaram o período de tratamento de 52 semanas num ensaio INPULSIS receberam tratamento com Ofev sem ocultação no ensaio de extensão INPULSIS-ON. O tempo de exposição mediano em doentes tratados com Ofev nos ensaios INPULSIS e INPULSIS-ON foi de 44,7 meses (intervalo de 11,9 – 68,3). Os parâmetros de avaliação exploratórios da eficácia incluíram a taxa anual de declínio da CVF ao longo de 192 semanas, que foi de -135,1 (5,8) ml/ano em todos os doentes tratados, e foram consistentes com a taxa anual de declínio da CVF nos doentes tratados com Ofev nos ensaios de fase III INPULSIS (-113,6 ml por ano). O perfil de acontecimentos adversos de Ofev no INPULSIS-ON foi consistente com o perfil dos ensaios de fase III INPULSIS.

Doentes com FPI com compromisso da função pulmonar avançado (INSTAGE)

O INSTAGE foi um ensaio clínico multicêntrico, multinacional, prospetivo, aleatorizado, com dupla ocultação e grupos paralelos, em doentes com FPI com compromisso da função pulmonar avançado ($DL_{CO} \leq 35\%$ do previsto) durante 24 semanas. Um total de 136 doentes foi tratado com Ofev em monoterapia. O parâmetro de avaliação primário demonstrou uma redução de -0,77 na pontuação total do Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ) na semana 12, com base na variação média ajustada em relação à *baseline*. Uma comparação *post hoc* demonstrou que o declínio da CVF nestes doentes foi consistente com o declínio da CVF em doentes com doença menos avançada que foram tratados com Ofev nos ensaios de fase III do INPULSIS.

O perfil de segurança e tolerabilidade do Ofev em doentes com FPI com compromisso da função pulmonar avançado foi consistente com o observado nos ensaios de fase III do INPULSIS.

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 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).

Outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo

A eficácia clínica de Ofev foi estudada em doentes com outras DPIs fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo num ensaio de fase III, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo (INBUILD). Os doentes com FPI foram excluídos. Os doentes com um diagnóstico clínico de DPI fibrosante crónica foram selecionados se tivessem fibrose relevante (mais de 10% de características fibróticas) na TCAR e se apresentassem sinais clínicos de progressão (definida como uma diminuição da CVF $\geq 10\%$, diminuição da CVF $\geq 5\%$ e $< 10\%$ com agravamento dos sintomas ou da imagiologia, ou com agravamento dos sintomas e da imagiologia, todos nos 24 meses anteriores ao rastreio). Os doentes tinham de ter uma CVF superior ou igual a 45% do previsto e uma DL_{CO} entre 30% e inferior a 80% do previsto. Os doentes tinham de ter progredido, apesar da gestão considerada apropriada na prática clínica, para a DPI relevante do doente.

No total, foram aleatorizados 663 doentes numa proporção de 1:1 para receber Ofev 150 mg bid ou o placebo correspondente durante, pelo menos, 52 semanas. A exposição mediana ao Ofev durante todo o ensaio foi de 17,4 meses e a exposição média ao Ofev durante todo o ensaio foi de 15,6 meses. A aleatorização foi estratificada com base no padrão fibrótico da TCAR, conforme avaliado pelos leitores centrais. Foram aleatorizados 412 doentes com um padrão fibrótico do tipo pneumonia intersticial usual (UIP) na TCAR e 251 doentes com outros padrões fibróticos na TCAR. Foram definidas 2 populações coprimárias para as análises neste ensaio: todos os doentes (população global) e os doentes com um padrão fibrótico do tipo UIP na TCAR. Os doentes com outros padrões fibróticos na TCAR representaram a população “complementar”.

O objetivo primário foi a taxa anual de declínio da capacidade vital forçada (CVF) (em ml) ao longo de 52 semanas. Os principais objetivos secundários foram a alteração absoluta na pontuação total do Questionário Breve de Doença Pulmonar Intersticial de King (*King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaire* - K-BILD) na semana 52 em relação ao valor inicial, o tempo até à primeira exacerbação aguda de DPI ou morte ao longo de 52 semanas, e o tempo até à morte ao longo de 52 semanas.

Os doentes tinham uma idade média (desvio padrão [DP, Min–Max]) de 65,8 (9,8; 27–87) anos e uma CVF percentual prevista média de 69,0% (15,6; 42–137). Os diagnósticos clínicos subjacentes de DPI nos grupos representados no ensaio foram pneumonite de hipersensibilidade (26,1%), DPIs autoimunes (25,6%), pneumonia intersticial não específica idiopática (18,9%), pneumonia intersticial idiopática não classificável (17,2%) e outras DPIs (12,2%).

O ensaio INBUILD não foi desenhado ou potenciado para fornecer evidência de um benefício do nintedanib em subgrupos de diagnóstico específicos. Foram demonstrados efeitos consistentes em subgrupos com base nos diagnósticos de DPI. A experiência com o nintedanib em DPIs fibrosantes progressivas muito raras é limitada.

Taxa anual de declínio da CVF

A taxa anual de declínio da CVF (em ml) ao longo de 52 semanas diminuiu significativamente 107,0 ml nos doentes que estavam a receber Ofev em comparação com os doentes que estavam a receber placebo (Tabela 8), correspondendo a um efeito relativo do tratamento de 57,0%.

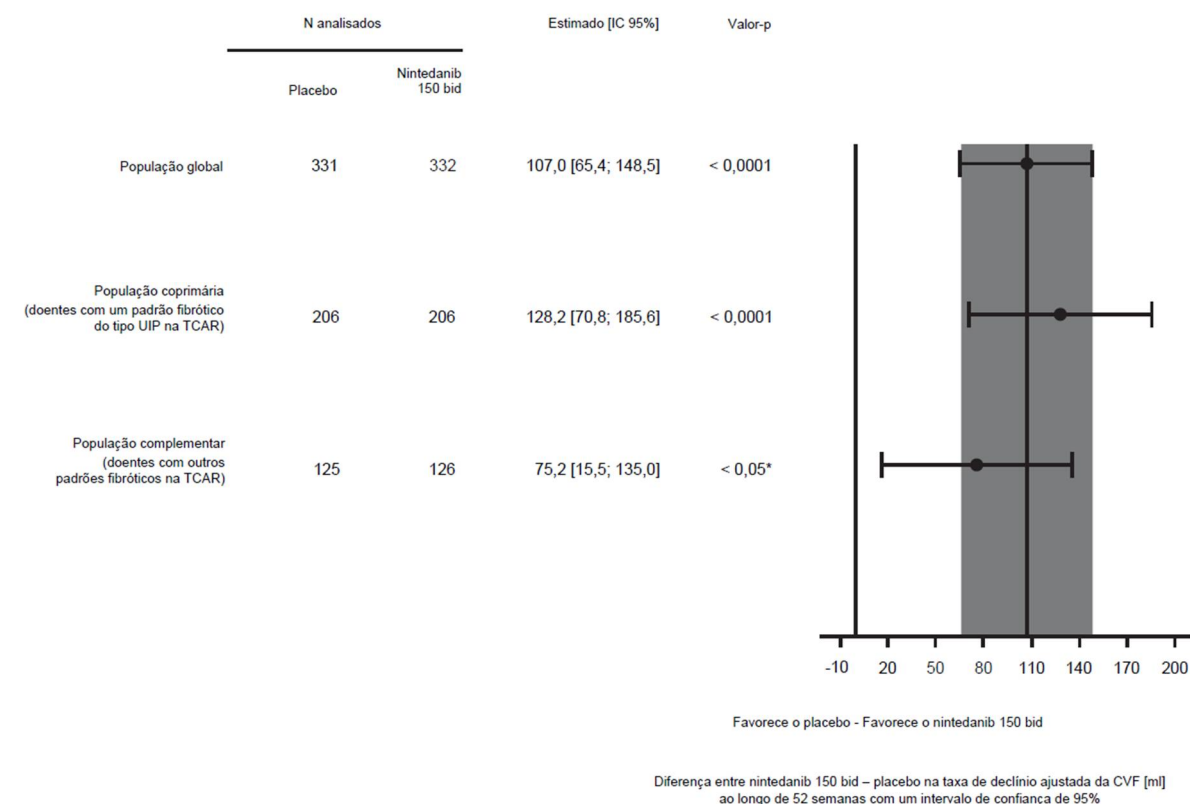
Tabela 8: Taxa anual de declínio da CVF (ml) ao longo de 52 semanas

	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	331	332
Taxa ¹ (EP) de declínio ao longo de 52 semanas	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Comparação vs. placebo		
Diferença ¹		107,0
IC 95%		(65,4; 148,5)
Valor-p		< 0,0001

¹Com base numa regressão de coeficientes aleatórios com efeitos categóricos fixos de tratamento, padrão na TCAR, efeitos contínuos fixos do tempo, valor inicial da CVF [ml] e incluindo interações do tratamento em função do tempo e do início do estudo em função do tempo

Foram observados resultados semelhantes na população coprimária de doentes com um padrão fibrótico do tipo UIP na TCAR. O efeito do tratamento foi consistente na população complementar de doentes com outros padrões fibróticos na TCAR (valor-p de interação de 0,2268) (Figura 2).

Figura 2 Forest plot da taxa anual de declínio da CVF (ml) ao longo de 52 semanas nas populações de doentes



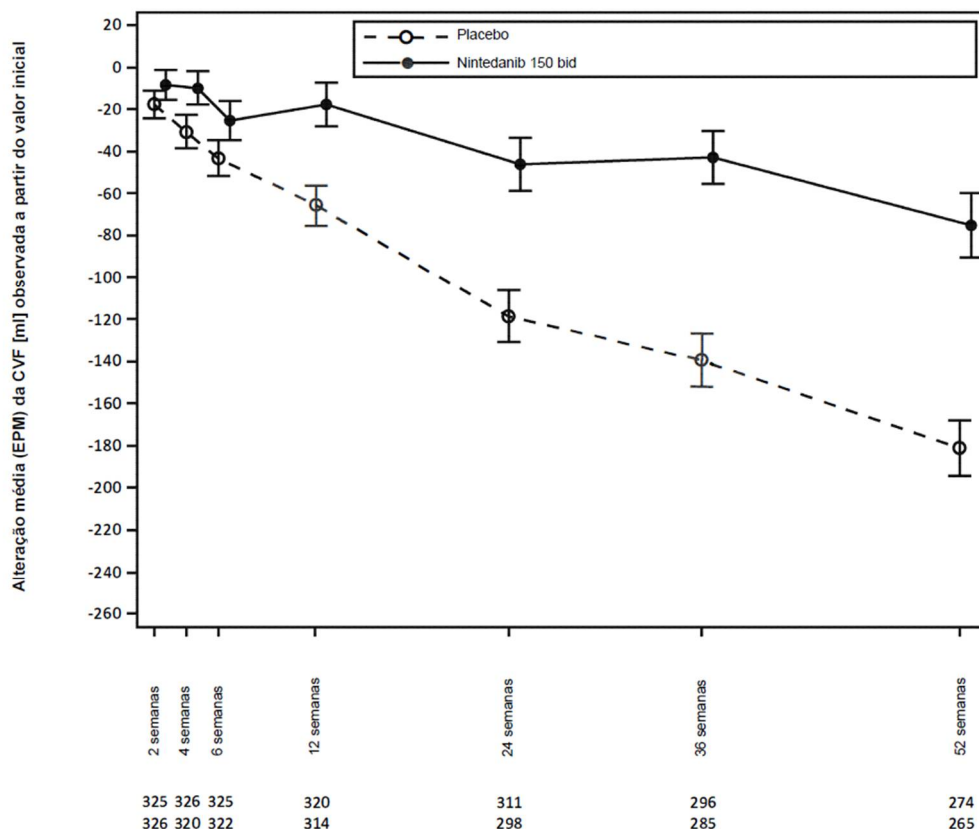
*valor-p nominal (p=0,014)

bid = duas vezes por dia

Os resultados do efeito de Ofev na redução da taxa anual de declínio da CVF foram confirmados por todas as análises de sensibilidade pré-especificadas e foram observados resultados consistentes nos subgrupos de eficácia pré-especificados: género, grupo etário, raça, valor inicial da CVF % prevista e diagnóstico clínico inicial de DPI subjacente nos grupos.

A Figura 3 apresenta a evolução da alteração da CVF ao longo do tempo, nos grupos de tratamento, em relação ao valor inicial.

Figura 3 Alteração média (EPM) da CVF observada a partir do valor inicial (ml) ao longo de 52 semanas



bid = duas vezes por dia

Para além disso, os efeitos favoráveis de Ofev foram observados na alteração média absoluta ajustada da CVF % prevista na semana 52 em relação ao valor inicial. A alteração média absoluta ajustada da CVF % prevista, a partir do valor inicial até à semana 52, foi mais baixa no grupo do nintedanib (-2,62%) do que no grupo do placebo (-5,86%). A diferença média ajustada entre os grupos de tratamento foi de 3,24 (IC 95%: 2,09; 4,40, p nominal <0,0001).

Análise das respostas da CVF

A proporção de respostas da CVF que, por definição, corresponde aos doentes com um declínio relativo da CVF % prevista não superior a 5%, foi mais elevada no grupo do Ofev em comparação com o placebo. Foram observados resultados semelhantes nas análises utilizando um limiar de 10% (Tabela 9).

Tabela 9: Proporção de respostas da CVF na semana 52 no INBUILD

	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	331	332
Limiar de 5%		
Número (%) de respostas da CVF ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Comparação vs. placebo		
Odds ratio ²		2,01
IC 95%		(1,46; 2,76)
Valor-p nominal		< 0,0001
Limiar de 10%		
Número (%) de respostas da CVF ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Comparação vs. placebo		
Odds ratio ²		1,42
IC 95%		(1,04; 1,94)
Valor-p nominal		0,0268

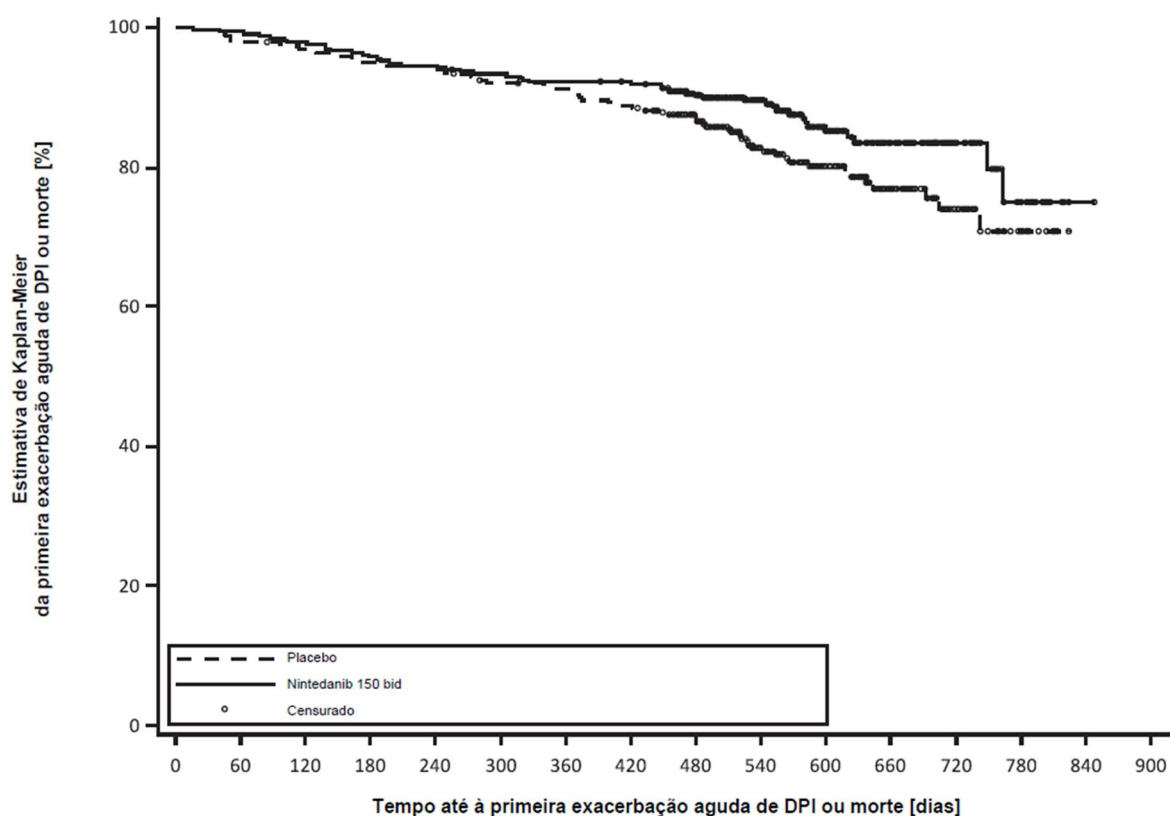
¹ Doentes com resposta são aqueles sem qualquer declínio relativo superior a 5% ou superior a 10% da CVF % prevista, dependendo do limiar e com uma avaliação da CVF às 52 semanas (os doentes sem dados na semana 52 foram considerados sem resposta).

² Com base num modelo de regressão logística com um valor inicial da CVF % prevista covariável contínuo e um padrão de TCAR covariável binário

Tempo até à primeira exacerbação aguda da DPI ou morte

Durante todo o ensaio, a proporção de doentes com pelo menos um acontecimento de primeira exacerbação aguda da DPI ou morte foi de 13,9% no grupo do Ofev e de 19,6% no grupo do placebo. A HR foi de 0,67 (IC 95%: 0,46; 0,98; p nominal=0,0387), indicando haver uma redução de 33% no risco de primeira exacerbação aguda da DPI ou morte em doentes a receber Ofev em comparação com o placebo (Figura 4).

Figura 4 Gráfico de Kaplan–Meier do tempo até à primeira exacerbação aguda da DPI ou morte ao longo de todo o ensaio



Número em risco		0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900
Placebo	331	325	320	314	311	302	298	290	252	171	121	77	35	13	0	0	
Nintedanib 150 bid	332	330	325	318	314	309	305	303	268	194	127	81	35	14	1	0	

bid = duas vezes por dia

Análise de sobrevivência

O risco de morte foi mais baixo no grupo do Ofev em comparação com o grupo do placebo. A HR foi de 0,78 (IC 95%: 0,50; 1,21; p nominal=0,2594), indicando haver uma redução de 22% no risco de morte nos doentes a receber Ofev em comparação com o placebo.

Tempo até à progressão (declínio absoluto da CVF % prevista \geq 10%) ou morte

No ensaio INBUILD, o risco de progressão (declínio absoluto da CVF % prevista \geq 10%) ou morte diminuiu nos doentes tratados com Ofev. A proporção de doentes com um acontecimento foi de 40,4% no grupo do Ofev e de 54,7% no grupo do placebo. A HR foi de 0,66 (IC 95%: 0,53; 0,83; p=0,0003), indicando uma redução de 34% no risco de progressão (declínio absoluto da CVF % prevista \geq 10%) ou morte nos doentes a receber Ofev em comparação com o placebo.

Qualidade de vida

A alteração média ajustada para a pontuação total de K-BILD na semana 52 em relação ao valor inicial foi de -0,79 unidades no grupo do placebo e de 0,55 no grupo do Ofev. A diferença entre os grupos de tratamento foi de 1,34 (IC 95%: -0,31; 2,98; p nominal=0,1115).

A alteração média absoluta ajustada na pontuação do L-PF (*living with pulmonary fibrosis* - viver com fibrose pulmonar) no domínio dos sintomas, dispneia, na semana 52, em relação ao valor inicial, foi de 4,28 no grupo do Ofev em comparação com 7,81 no grupo do placebo. A diferença média ajustada entre os grupos a favor de Ofev foi de -3,53 (IC 95%: -6,14; -0,92; p nominal=0,0081). A alteração média absoluta ajustada na pontuação do L-PF no domínio dos sintomas, tosse, na semana 52, em

relação ao valor inicial, foi de -1,84 no grupo do Ofev em comparação com 4,25 no grupo do placebo. A diferença média ajustada entre os grupos a favor de Ofev foi de -6,09 (IC 95%: -9,65; -2,53; p nominal=0,0008).

Doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistêmica (DPI-ES)

A eficácia clínica de Ofev foi estudada em doentes com DPI-ES num ensaio de Fase III, aleatorizado, de dupla ocultação, controlado com placebo (SENSCIS). Os doentes foram diagnosticados com DPI-ES de acordo com os critérios de classificação do *American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism* de 2013 para a ES e uma tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) do tórax realizada nos 12 meses anteriores. No total, foram aleatorizados 580 doentes numa proporção de 1:1 para receber Ofev 150 mg, duas vezes por dia, ou o placebo correspondente durante, pelo menos, 52 semanas. Destes, 576 doentes receberam tratamento. A aleatorização foi estratificada de acordo com a presença de anticorpos anti-topoisomerase (AAT). Os doentes individuais permaneceram no tratamento do ensaio em ocultação durante um máximo de 100 semanas (mediana de exposição ao Ofev de 15,4 meses; média de exposição ao Ofev de 14,5 meses).

O parâmetro de avaliação primário foi a taxa anual de declínio da CVF ao longo de 52 semanas. Os parâmetros de avaliação secundários chave foram a variação absoluta desde o início do estudo na Escala Cutânea de Rodnan Modificada (mRSS) na semana 52 e a variação absoluta desde o início do estudo na pontuação total no Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ) na semana 52.

Na população geral, 75,2% dos doentes eram mulheres. A idade média (desvio padrão [DP, Min-Max]) era de 54,0 (12,2; 20-79) anos. No geral, 51,9% dos doentes tinham esclerose sistêmica cutânea (ESc) difusa e 48,1% tinha ESc limitada. O tempo médio (DP) desde o início de um sintoma não fenómeno de Raynaud foi de 3,49 (1,7) anos. 49,0% dos doentes estavam a receber tratamento estável com micofenolato no início do estudo (46,5% com micofenolato de mofetil, 1,9% com micofenolato de sódio, 0,5% com ácido micofenólico). O perfil de segurança nos doentes com ou sem micofenolato no início do estudo foi comparável.

Taxa anual de diminuição da CVF

A taxa anual de diminuição da CVF (em ml) ao longo de 52 semanas reduziu significativamente em 41,0 ml nos doentes que receberam Ofev quando comparada com os doentes que receberam placebo (Tabela 10), o que corresponde a um efeito do tratamento relativo de 43,8%.

Tabela 10: Taxa anual de diminuição da CVF (ml) ao longo de 52 semanas

	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	288	287
Taxa ¹ (EP) de diminuição ao longo de 52 semanas	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Comparação vs. placebo		
Diferença ¹		41,0
IC 95%		(2,9; 79,0)
Valor-p		<0,05

¹ Com base numa regressão de coeficiente aleatório com efeitos categóricos fixos de tratamento, presença de AAT, sexo, efeitos contínuos fixos do tempo, CVF [ml] no início do estudo, idade, altura e incluindo interações do tratamento em função do tempo e do início do estudo em função do tempo. O efeito aleatório foi incluído para os valores de interceção e tempo específicos do doente. Os erros intra-doente foram modelados por uma matriz de variância-covariância não estruturada. A variabilidade inter-doente foi modelada por uma matriz de variância-covariância com componentes de variância.

O efeito de Ofev na redução da taxa anual de declínio da CVF foi semelhante nas análises de sensibilidade pré-especificadas e não foi detetada qualquer heterogeneidade nos subgrupos pré-especificados (p. ex., por idade, sexo e utilização de micofenolato).

Para além disso, foram observados efeitos semelhantes em outros parâmetros da função pulmonar, p. ex., variação absoluta desde o início do estudo na CVF em ml na semana 52 (Figura 5 e Tabela 11) e taxa de declínio da CVF em % prevista ao longo de 52 semanas (Tabela 12). Estes dados proporcionam fundamentação adicional do efeito de Ofev no atraso da progressão da DPI-ES. Adicionalmente, menos doentes no grupo do Ofev apresentaram um declínio de > 5% da CVF absoluta prevista (20,6% no grupo do Ofev *versus* 28,5% no grupo do placebo, OR=0,65, p=0,0287). O declínio relativo da CVF de > 10% em ml foi comparável entre os dois grupos (16,7% no grupo do Ofev *versus* 18,1% no grupo do placebo; OR=0,91; p=0,6842). Nestas análises, os valores de CVF omissos na semana 52 foram imputados com o pior valor do doente no tratamento.

Uma análise exploratória dos dados até às 100 semanas (duração máxima do tratamento no SENSICIS) sugeriu que o efeito do tratamento com Ofev no abrandamento da progressão da DPI-ES persistiu para lá das 52 semanas.

Figura 5: Variação média (EPM) na CVF (ml) observada desde o início do estudo ao longo de 52 semanas

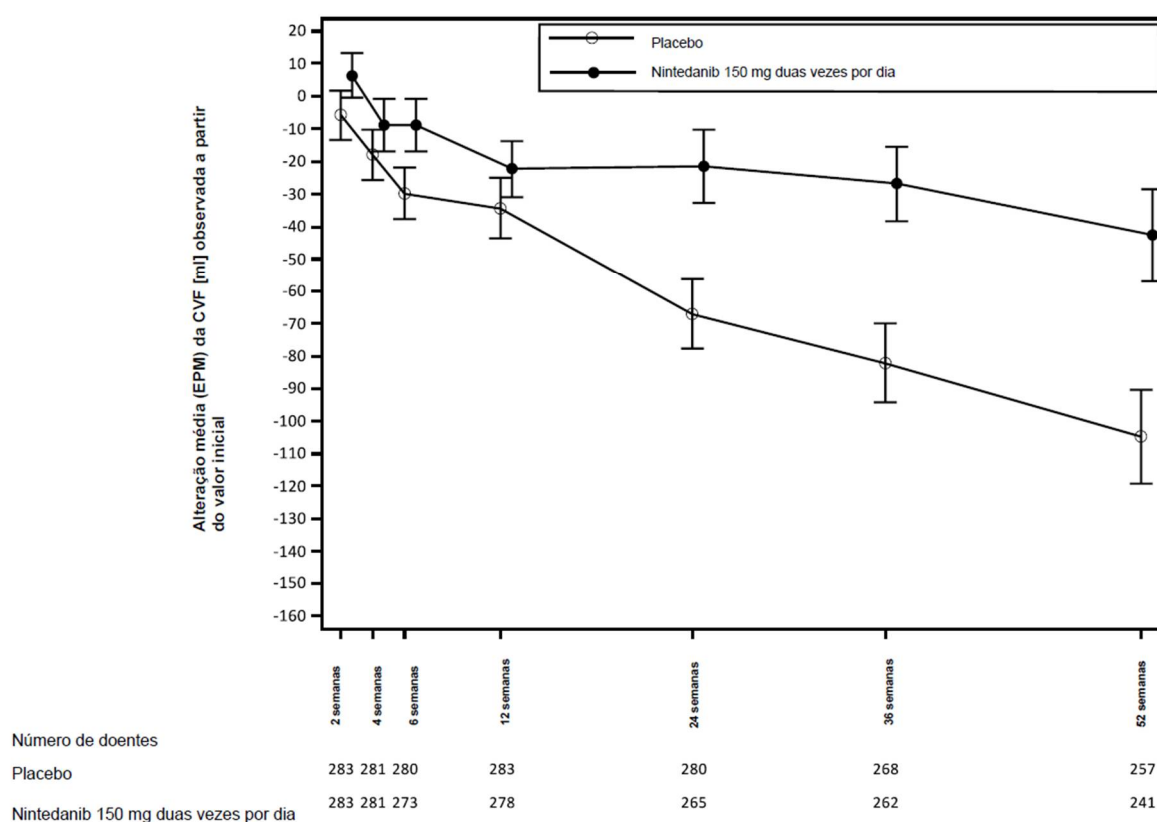


Tabela 11: Variação absoluta na CVF (ml) desde o início do estudo na semana 52

	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	288	288
Média (DP) no início do estudo	2.541,0 (815,5)	2.458,5 (735,9)
Variação média ¹ (EP) desde o início do estudo na semana 52	-101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Comparação <i>vs.</i> placebo		
Média ¹		46,4
IC 95%		(8,1; 84,7)
Valor-p		<0,05

¹Baseada num modelo misto para análise de medidas repetidas (MMRM), com efeitos categóricos fixos de presença de AAT, visita, interação do tratamento em função da visita, idade na interação do início do estudo em função da visita, sexo e altura. A visita foi a medida repetida. Os erros intra-doente foram modelados por uma

estrutura variância-covariância não estruturada, A média ajustada baseou-se em todos os doentes analisados no modelo (não só doentes com um valor no início do estudo e uma medição na semana 52).

Tabela 12: Taxa anual de declínio da CVF (% prevista) ao longo de 52 semanas

	Placebo	Ofev 150 mg duas vezes por dia
Número de doentes analisados	288	287
Taxa ¹ (EP) de diminuição ao longo de 52 semanas	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Comparação vs. placebo		
Diferença ¹		1,15
IC 95%		(0,09; 2,21)
Valor-p		<0,05

¹ Baseada numa regressão de coeficientes aleatórios com efeitos categóricos fixos de tratamento, presença de AAT, efeitos contínuos fixos do tempo, CVF no início do estudo [% prev] e incluindo a interação do tratamento em função do tempo e a interação do início do estudo em função do tempo. O efeito aleatório foi incluído para os valores de interceção e tempo específicos do doente. Os erros intra-doente foram modelados por uma matriz de variância-covariância não estruturada. A variabilidade inter-doente foi modelada por uma matriz de variância-covariância com componentes de variância

Variação desde o início do estudo na Escala Cutânea de Rodnan Modificada (mRSS) na semana 52

A variação absoluta média ajustada na mRSS na semana 52 em relação ao início do estudo foi comparável entre o grupo do Ofev (-2,17 [IC 95% -2,69; -1,65]) e o grupo do placebo (-1,96 [IC 95% -2,48; -1,45]). A diferença média ajustada entre os grupos de tratamento foi de -0,21 (IC 95% -0,94; 0,53; p = 0,5785).

Variação desde o início do estudo na pontuação total do Questionário Respiratório de Saint George (SGRQ) na semana 52

A variação absoluta média ajustada na pontuação total do SGRQ na semana 52 em relação ao início do estudo foi comparável entre o grupo do Ofev (0,81 [IC 95% -0,92; 2,55]) e o grupo do placebo (-0,88 [IC 95% -2,58; 0,82]). A diferença média ajustada entre os grupos de tratamento foi de 1,69 (IC 95% -0,73; 4,12; p = 0,1711).

Análise da sobrevivência

A mortalidade durante todo o ensaio foi comparável entre o grupo do Ofev (N = 10; 3,5%) e o grupo do placebo (N = 9; 3,1%). A análise do tempo decorrido até ao óbito durante todo o ensaio resultou numa RR de 1,16 (IC 95% 0,47; 2,84; p = 0,7535).

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

Doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes em crianças e adolescentes

A segurança e eficácia clínica de Ofev em crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e 17 anos, com doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes clinicamente significativas, foi avaliada num ensaio exploratório de Fase III aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (InPedILD 1199.337) (ver secção 4.2).

O ensaio InPedILD incluiu crianças e adolescentes com idades compreendidas entre os 6 e 17 anos, com DPI fibrosante clinicamente significativa e com uma CVF prevista de, pelo menos, 25%. Os doentes foram classificados como tendo DPI fibrosante com base em evidência de fibrose em duas TCAR (com uma TCAR realizada nos 12 meses anteriores) ou evidência de fibrose na biopsia pulmonar e numa TCAR realizada nos 12 meses anteriores.

Definiu-se doença clinicamente significativa como uma pontuação de Fan ≥ 3 ou evidência documentada de progressão clínica ao longo de qualquer período de tempo. A evidência de progressão clínica baseou-se num declínio relativo da CVF prevista $\geq 10\%$, num declínio relativo da CVF prevista de 5-10% com agravamento dos sintomas, agravamento da fibrose na TCAR ou noutras medidas de agravamento clínico atribuídas à fibrose pulmonar progressiva (p. ex., aumento da necessidade de oxigénio, diminuição da capacidade de difusão), embora este não fosse um requisito para a inclusão de doentes com uma pontuação de Fan ≥ 3 .

Os doentes foram aleatorizados numa proporção de 2:1 para receberem Ofev duas vezes por dia (doses ajustadas em função do peso, incluindo a utilização de uma cápsula de 25 mg) ou placebo correspondente durante 24 semanas, seguido de tratamento em regime aberto com nintedanib de duração variável. Era permitida a utilização de cuidados padrão, conforme clinicamente indicado pelo médico assistente.

No total, foram aleatorizados 39 doentes (61,5% mulheres), (6-11 anos: 12 doentes; 12-17 anos: 27 doentes). A idade média (desvio padrão [DP]) era de 12,6 (3,3) anos.

O peso médio (DP) era de 42,2 kg (17,8 kg); 6-11 anos: 26,6 kg (10,4 kg); 12-17 anos: 49,1 kg (16,0 kg).

O ensaio 1199-0337 incluiu doentes com um largo espectro de doenças. Os diagnósticos subjacentes mais frequentes únicos de DPI foram “deficiência de proteína surfactante” (nintedanib: 26,9%; placebo: 38,5%), “esclerose sistémica” (nintedanib: 15,4%; placebo: 23,1%) e “pneumonite tóxica/por radiação/induzida por fármacos” (nintedanib: 11,5%; placebo 7,7%). Foi notificada pneumonite crónica por hipersensibilidade em 2 doentes (nintedanib: 7,7%). Os restantes diagnósticos de DPI subjacentes notificados para 1 doente cada foram fibrose pós-TCEH, AR juvenil, artrite idiopática juvenil, dermatomiosite (DM), pneumonia intersticial descamativa, gripe H1N1, ambíguo (doença pulmonar difusa crónica), síndrome de COPA, mutação do gene COPA, doença indiferenciada do tecido conjuntivo, bronquiolite obliterante pós-infecciosa, DPI inespecífica, vasculopatia idiopática e associada a STING.

Foi notificada pelo menos 1 terapêutica concomitante para todos os doentes durante o período em dupla ocultação. Foi permitida a utilização de terapêuticas concomitantes (no início do estudo, durante o tratamento e terapêuticas após a descontinuação do medicamento em estudo) para tratar a doença subjacente, incluindo corticosteroides e imunomoduladores.

Os resultados dos parâmetros de avaliação primários foram os seguintes:

- A exposição ao nintedanib descrita como a $AUC_{\tau,ss}$ com base na amostra no estado estacionário foi largamente semelhante em crianças e adolescentes e comparável à $AUC_{\tau,ss}$ observada em adultos (ver secção 5.2).
- A percentagem de doentes com acontecimentos adversos emergentes do tratamento na semana 24 foi de 84,6% no grupo do nintedanib (6-11 anos: 75,0%; 12-17 anos: 88,9%) e de 84,6% no grupo do placebo (6-11 anos: 100%; 12-17 anos: 77,8%).

Não houve, no estudo, um parâmetro de avaliação primário da eficácia.

O parâmetro de avaliação secundário para a função pulmonar foi a alteração na capacidade vital forçada (CVF) % prevista entre o início do estudo e a semana 24 e a semana 52. A alteração média ajustada entre o início do estudo e a semana 24 na CVF % prevista foi de 0,31 (IC de 95%: -2,36; 2,98) no grupo do nintedanib e de -0,89 (IC de 95%: -4,61; 2,82) no grupo do placebo, com uma diferença média ajustada (IC de 95%) na CVF % prevista de 1,21 (IC de 95%: -3,40; 5,81) favorável ao nintedanib. Na semana 52, a média ajustada da diferença na alteração na CVF % prevista entre grupos de tratamento foi de 1,77 (IC de 95%: -4,70; 8,25) em relação ao início do estudo.

Para o parâmetro de avaliação da CVF % prevista e vários outros parâmetros exploratórios de avaliação de eficácia, observou-se uma elevada variabilidade na resposta ao tratamento com nintedanib entre os doentes pediátricos.

Parâmetros de avaliação secundários de segurança incluídos:

- Percentagem de doentes com achados patológicos de crescimento epifisário emergentes do tratamento, que foi semelhante entre os grupos de tratamento na semana 24 (7,7% em ambos os grupos de tratamento). Até à semana 52, a percentagem de doentes com achados patológicos foi de 11,5% com nintedanib/nintedanib e de 15,4% com placebo/nintedanib.
- Percentagem de doentes com achados patológicos emergentes do tratamento no exame dentário ou por imagiologia, que foi de 46,2% no grupo do nintedanib e de 38,5% no grupo do placebo até à semana 24. Até à semana 52, a percentagem de doentes com achados patológicos foi de 50,0% com nintedanib/nintedanib e de 46,2% com placebo/nintedanib.

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). A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Ofev na população pediátrica com idade inferior a 6 anos com DPIs fibrosantes (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 exposição ao nintedanib aumentou de forma proporcional à dose no intervalo de doses de 50 mg – 450 mg uma vez por dia e de 150 mg – 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).

Num estudo *in vitro*, a mistura de uma pequena quantidade de puré de maçã ou de pudim de chocolate com as cápsulas de nintedanib durante 15 minutos não teve qualquer impacto na qualidade farmacêutica. Observou-se dilatação e deformação das cápsulas devido à absorção de água pelo invólucro de gelatina da cápsula quando a exposição aos alimentos moles foi mais prolongada. Por conseguinte, não se prevê que a ingestão das cápsulas com alimentos moles altere o efeito clínico quando tomadas imediatamente.

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-glucuronosiltransferase (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, doentes com outras DPIs fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo, doentes com DPI-ES 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 género (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 $AUC_{\tau,ss}$ 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.

População pediátrica

Com base na análise dos dados farmacocinéticos do estudo InPedILD (1199.337), a administração oral do nintedanib, de acordo com o algoritmo de administração da dose com base no peso, resultou numa exposição nos limites do intervalo observado em doentes adultos. A média geométrica observada para a $AUC_{\tau,ss}$ (coeficiente geométrico de variação) foi de 175 ng/ml*hr (85,1%) e de 167 ng/ml*hr (83,6%) em 10 doentes com idade entre 6 e 11 anos e em 23 doentes com idade entre 12 e 17 anos, respetivamente.

Peso corporal

Foi observada uma correlação inversa entre o peso corporal e a exposição a nintedanib. A $AUC_{\tau,ss}$ 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).

Tratamento concomitante com bosentano

Num estudo farmacocinético dedicado, o tratamento concomitante com Ofev e bosentano foi investigado em voluntários saudáveis. Os participantes receberam uma única dose de 150 mg de Ofev antes e depois de doses múltiplas de 125 mg de bosentano duas vezes por dia no estado de equilíbrio. As razões das médias geométricas ajustadas (IC 90%) foram de 103% (86% - 124%) e de 99%

(91% - 107%) para a C_{max} e a AUC_{0-tz} do nintedanib, respetivamente (n=13), indicando que a coadministração do nintedanib com bosentano não alterou a farmacocinética do nintedanib.

Tratamento concomitante com contraceptivos hormonais orais

Num estudo dedicado à farmacocinética, as doentes do sexo feminino com DPI-ES receberam uma única dose de uma combinação de 30 µg de etinilestradiol e 150 µg de levonorgestrel antes e depois de uma dose de 150 mg de nintedanib duas vezes por dia durante, pelo menos, 10 dias. As razões das médias geométricas ajustadas (intervalo de confiança (IC) 90%) foram de 117% (108% - 127%; C_{max}) e 101% (93% - 111%; AUC_{0-tz}) para etinilestradiol e de 101% (90% - 113%; C_{max}) e 96% (91% - 102%; AUC_{0-tz}) para levonorgestrel, respetivamente (n=15), o que sugere que a administração concomitante de nintedanib não tem um efeito relevante na exposição plasmática de etinilestradiol e levonorgestrel.

Relação exposição-resposta

As análises da exposição-resposta dos doentes com FPI e com outras DPIs fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo indicaram haver uma relação fraca entre a exposição plasmática ao nintedanib e os aumentos da ALT e/ou da AST. A dose efetivamente administrada poderá ser o melhor previsor do risco de desenvolver diarreia de qualquer intensidade, mesmo se a exposição plasmática como fator determinante de risco não puder ser excluída (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 jovens, foram observadas alterações irreversíveis no esmalte e na dentina dos incisivos de crescimento rápido contínuo, mas não nos pré-molares ou molares. Além disso, foi observado espessamento das placas de crescimento epifisário durante as fases de crescimento ósseo e foi reversível após a descontinuação. 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 embriofetal 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 embriofetal e efeitos teratogénicos em coelhos, numa exposição aproximadamente 3 vezes superior à DMRH, mas foram observados efeitos equívocos no desenvolvimento embriofetal 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)

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 100 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

Ofev 150 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 e manuseamento

No caso de entrar em contacto com o conteúdo da cápsula, as mãos devem ser lavadas imediatamente com água abundante (ver secção 4.2).

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

Ofev 100 mg cápsulas moles
EU/1/14/979/001
EU/1/14/979/002

Ofev 150 mg cápsulas moles
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
Data da última renovação: 23 de setembro de 2019

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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de 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 RPSs 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 autorização de introdução no mercado (AIM) deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da AIM, 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**EMBALAGEM EXTERIOR DO BLISTER 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
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
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR DO BLISTER 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
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
SN
NN

**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

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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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, um medicamento que pertence à classe dos chamados inibidores da tirosina cinase e é indicado para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI), outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo e da doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES) em adultos.

Fibrose pulmonar idiopática (FPI)

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 ainda mais as cicatrizes e a rigidez dos pulmões.

Outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo

Para além da FPI, existem outras condições nas quais o tecido dos seus pulmões se torna mais espesso, rígido e com cicatrizes ao longo do tempo (fibrose pulmonar) e que continuam a agravar-se (fenótipo progressivo). Exemplos destas condições são a pneumonite de hipersensibilidade, as DPIs autoimunes (p. ex., DPI associada à artrite reumatoide), a pneumonia intersticial não específica idiopática, a pneumonia intersticial idiopática inclassificável e outras DPIs. Ofev ajuda a diminuir a formação adicional de cicatrizes e a rigidez dos pulmões.

Doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES)

A esclerose sistémica (ES), também conhecida como esclerodermia, é uma doença autoimune crónica rara que afeta o tecido conjuntivo em muitas partes do corpo. A ES causa fibrose (cicatrizes e rigidez) na pele e noutros órgãos internos, como os pulmões. Quando os pulmões são afetados pela fibrose chama-se doença pulmonar intersticial (DPI) e, por isso, a doença designa-se DPI-ES. A fibrose nos pulmões diminui a capacidade de transferir oxigénio para a corrente sanguínea, reduzindo a capacidade respiratória. 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 está grávida,
- 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, ou se tiver sido detetado um aumento da quantidade de proteína na sua urina,
- 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.
- se sofrer de hipertensão,
- se tiver uma pressão sanguínea anormalmente alta nos vasos sanguíneos dos pulmões (hipertensão pulmonar),
- se tiver ou tiver tido um aneurisma (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo.

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, vómitos 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 uma combinação de dor intensa ou cólicas no estômago, sangue vermelho nas fezes ou diarreia, já que estes poderão ser sintomas de uma inflamação intestinal resultante de um fornecimento de sangue inadequado;
- 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 vómitos, uma vez que podem ser sintomas de um ataque cardíaco;
- se tiver alguma hemorragia grave.
- se tiver nódos negros, hemorragias, febre, fadiga ou confusão. Isto poderá ser um sinal de lesão dos vasos sanguíneos conhecida como microangiopatia trombótica (MAT).

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 indesejáveis (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.

Gravidez

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

Antes de começar o tratamento com Ofev, tem de fazer um teste de gravidez para garantir que não está grávida. Fale com o seu médico.

Contraceção

- As mulheres que possam engravidar têm de utilizar um método contraceutivo altamente eficaz para evitar uma gravidez quando começam a tomar Ofev, enquanto estiverem a tomar Ofev e pelo menos nos 3 meses após parar o tratamento.
- Deverá discutir com o seu médico os métodos contraceuticos mais adequados para si.
- Vômitos e/ou diarreia ou outras perturbações gastrointestinais podem afetar a absorção dos contraceuticos hormonais orais, tais como a pílula, e podem reduzir a sua eficácia. Se isso acontecer, fale com o seu médico sobre um método contraceutivo alternativo mais apropriado.
- Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico se engravidar ou se pensa que está grávida durante o tratamento com Ofev.

Amamentação

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.

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. É recomendado que tome as cápsulas com alimentos, ou seja, durante ou imediatamente antes ou depois de uma refeição. Não abra nem esmague a cápsula (ver secção 5).

Adultos

A dose recomendada é de uma cápsula de 100 mg duas vezes por dia (num total de 200 mg por dia). 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 indesejáveis 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 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 indesejáveis possíveis

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

Terá de prestar atenção especial caso sinta os seguintes efeitos indesejáveis 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 indesejáveis foram observados durante o tratamento com este medicamento.

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico.

Fibrose pulmonar idiopática (FPI)

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

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

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

- Pancreatite
- Inflamação no intestino grosso
- 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
- Perda de cabelo (alopecia)
- Aumento da quantidade de proteína na urina (proteinúria)

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

- Insuficiência renal
- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias)

Outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com um fenótipo progressivo

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

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

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

- Perda de peso
- Tensão arterial elevada (hipertensão arterial)
- Hemorragia
- Problemas de fígado graves
- Erupção cutânea
- Dor de cabeça

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

- Pancreatite
- Inflamação no intestino grosso
- Baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia)
- Icterícia, ou seja, um amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos devido a níveis elevados de bilirrubina
- Comichão
- Ataque cardíaco
- Perda de cabelo (alopecia)
- Aumento da quantidade de proteína na urina (proteinúria)

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

- Insuficiência renal
- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias)

Doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES)

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

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

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

- Hemorragia
- Pressão arterial elevada (hipertensão arterial)
- Perda de apetite
- Perda de peso
- Dor de cabeça

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

- Inflamação no intestino grosso
- Problemas de fígado graves
- Insuficiência renal
- Baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia)
- Erupção na pele
- Comichão

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

- Ataque cardíaco
- Pancreatite
- Icterícia, ou seja, um amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos devido a níveis elevados de bilirrubina
- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias)
- Perda de cabelo (alopecia)
- Aumento da quantidade de proteína na urina (proteinúria)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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.

Se entrar em contacto com o conteúdo da cápsula, lave as mãos imediatamente com água abundante (ver secção 3).

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) (ver secção 2)
Invólucro da cápsula: Gelatina, glicerol (85%), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172)

Qual o aspeto de Ofev e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Ofev 100 mg são cápsulas (aprox. 16 mm x 6 mm) cor de pêssego, opacas, oblongas, de gelatina mole, marcadas com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e “100” 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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Fabricante

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

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 Danmark Norwegian
branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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, um medicamento que pertence à classe dos chamados inibidores da tirosina cinase, e é indicado para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI), outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo e da doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES) em adultos.

Fibrose pulmonar idiopática (FPI)

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 ainda mais as cicatrizes e a rigidez dos pulmões.

Outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com fenótipo progressivo

Para além da FPI, existem outras condições nas quais o tecido dos seus pulmões se torna mais espesso, rígido e com cicatrizes ao longo do tempo (fibrose pulmonar) e que continuam a agravar-se (fenótipo progressivo). Exemplos destas condições são a pneumonite de hipersensibilidade, as DPIs autoimunes (p. ex., DPI associada à artrite reumatoide), a pneumonia intersticial não específica idiopática, a pneumonia intersticial idiopática inclassificável e outras DPIs. Ofev ajuda a diminuir a formação adicional de cicatrizes e a rigidez dos pulmões.

Doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES)

A esclerose sistémica (ES), também conhecida como esclerodermia, é uma doença autoimune crónica rara que afeta o tecido conjuntivo em muitas partes do corpo. A ES causa fibrose (cicatrizes e rigidez) na pele e noutros órgãos internos, como os pulmões. Quando os pulmões são afetados pela fibrose chama-se doença pulmonar intersticial (DPI) e, por isso, a doença designa-se DPI-ES. A fibrose nos pulmões diminui a capacidade de transferir oxigénio para a corrente sanguínea, reduzindo a capacidade respiratória. 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 está grávida,
- 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, ou se tiver sido detetado um aumento da quantidade de proteína na sua urina,
- 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.
- se sofrer de hipertensão,
- se tiver uma pressão sanguínea anormalmente alta nos vasos sanguíneos dos pulmões (hipertensão pulmonar),
- se tiver ou tiver tido um aneurisma (dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo) ou uma rotura na parede de um vaso sanguíneo.

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, vómitos 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 uma combinação de dor intensa ou cólicas no estômago, sangue vermelho nas fezes ou diarreia, já que estes poderão ser sintomas de uma inflamação intestinal resultante de um fornecimento de sangue inadequado;
- 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 vómitos, uma vez que podem ser sintomas de um ataque cardíaco;
- se tiver alguma hemorragia grave.
- se tiver nódos negros, hemorragias, febre, fadiga ou confusão. Isto poderá ser um sinal de lesão dos vasos sanguíneos conhecida como microangiopatia trombótica (MAT).

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 indesejáveis (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.

Gravidez

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

Antes de começar o tratamento com Ofev, tem de fazer um teste de gravidez para garantir que não está grávida. Fale com o seu médico.

Contraceção

- As mulheres que possam engravidar têm de utilizar um método contraceutivo altamente eficaz para evitar uma gravidez quando começam a tomar Ofev, enquanto estiverem a tomar Ofev e pelo menos nos 3 meses após parar o tratamento.
- Deverá discutir com o seu médico os métodos contraceuticos mais adequados para si.
- Vómitos e/ou diarreia ou outras perturbações gastrointestinais podem afetar a absorção dos contraceuticos hormonais orais, tais como a pílula, e podem reduzir a sua eficácia. Se isso acontecer, fale com o seu médico sobre um método contraceutivo alternativo mais apropriado.
- Informe imediatamente o seu médico ou farmacêutico se engravidar ou se pensa que está grávida durante o tratamento com Ofev.

Amamentação

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.

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. É recomendado que tome as cápsulas com alimentos, ou seja, durante ou imediatamente antes ou depois de uma refeição. Não abra nem esmague a cápsula (ver secção 5).

Adultos

A dose recomendada é de uma cápsula de 150 mg duas vezes por dia (num total de 300 mg por dia). 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 indesejáveis 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 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 indesejáveis possíveis

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

Terá de prestar atenção especial caso sinta os seguintes efeitos indesejáveis 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 indesejáveis foram observados durante o tratamento com este medicamento.
Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, fale com o seu médico.

Fibrose pulmonar idiopática (FPI)

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

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

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

- Pancreatite
- Inflamação no intestino grosso
- 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
- Perda de cabelo (alopecia)
- Aumento da quantidade de proteína na urina (proteinúria)

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

- Insuficiência renal
- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias)

Outras doenças pulmonares intersticiais (DPIs) fibrosantes crónicas com um fenótipo progressivo

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

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

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

- Perda de peso
- Tensão arterial elevada (hipertensão arterial)
- Hemorragia
- Problemas de fígado graves
- Erupção cutânea
- Dor de cabeça

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

- Pancreatite
- Inflamação no intestino grosso
- Baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia)
- Icterícia, ou seja, um amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos devido a níveis elevados de bilirrubina
- Comichão
- Ataque cardíaco
- Perda de cabelo (alopecia)
- Aumento da quantidade de proteína na urina (proteinúria)

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

- Insuficiência renal
- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias)

Doença pulmonar intersticial associada a esclerose sistémica (DPI-ES)

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

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

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

- Hemorragia
- Pressão arterial elevada (hipertensão arterial)
- Perda de apetite
- Perda de peso
- Dor de cabeça

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

- Inflamação no intestino grosso
- Problemas de fígado graves
- Insuficiência renal
- Baixa contagem de plaquetas (trombocitopenia)
- Erupção na pele
- Comichão

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

- Ataque cardíaco
- Pancreatite
- Icterícia, ou seja, um amarelecimento da pele e da parte branca dos olhos devido a níveis elevados de bilirrubina
- Uma dilatação ou enfraquecimento da parede de um vaso sanguíneo ou uma rotura da parede de um vaso sanguíneo (aneurismas e dissecções das artérias)
- Perda de cabelo (alopecia)
- Aumento da quantidade de proteína na urina (proteinúria)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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.

Se entrar em contacto com o conteúdo da cápsula, lave as mãos imediatamente com água abundante (ver secção 3).

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) (ver secção 2)
Involúcro da cápsula: Gelatina, glicerol (85%), dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172)

Qual o aspeto de Ofev e conteúdo da embalagem

As cápsulas de Ofev 150 mg são cápsulas (aprox. 18 mm x 7 mm) de cor castanha, opacas, oblongas, de gelatina mole, marcadas com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim e “150” 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
55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Fabricante

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

Boehringer Ingelheim France

100-104 Avenue de France
75013 Paris
França

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

België/Belgique/Belgien

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 89 00

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 Danmark Norwegian
branch
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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>.