

OFEV[®]

(esilato de nintedanibe)

Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda.

Cápsulas Moles

100 mg e 150 mg

Ofev[®]

esilato de nintedanibe

APRESENTAÇÕES

OFEV 100 mg e 150 mg: embalagens com 60 cápsulas moles

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

OFEV 100mg: cada cápsula contém 100 mg de nintedanibe, correspondentes a 120,4 mg de esilato de nintedanibe

OFEV 150mg: cada cápsula contém 150 mg de nintedanibe, correspondentes a 180,6 mg de esilato de nintedanibe

Excipientes: triglicerídeos de cadeia média, glicerídeos semi-sintéticos, lecitina de soja, gelatina, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho e amarelo.

1. INDICAÇÕES

OFEV é indicado para o tratamento e retardo da progressão da fibrose pulmonar idiopática (FPI).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica de nintedanibe foi estudada em pacientes com FPI em dois estudos de fase 3, randomizados, duplo-cegos e controlados com placebo com desenho idêntico (INPULSIS-1 e INPULSIS-2). Os pacientes foram randomizados em uma proporção de 3:2 para tratamento com OFEV 150 mg ou placebo duas vezes ao dia durante 52 semanas.

O desfecho primário foi a taxa anual de declínio na Capacidade Vital Forçada (CVF). Os desfechos secundários principais de avaliação foram a alteração na pontuação total no Questionário Respiratório de Saint George (QRSG) a partir do período basal até 52 semanas e o tempo para a primeira exacerbação aguda de FPI.

Taxa anual de declínio da CVF

A taxa anual de declínio da CVF (em mL) foi significativamente reduzida em pacientes que receberam nintedanibe em comparação com pacientes que receberam placebo. O efeito do tratamento foi consistente em ambos os estudos. Veja na Tabela 1 os resultados individuais e agrupados dos estudos.

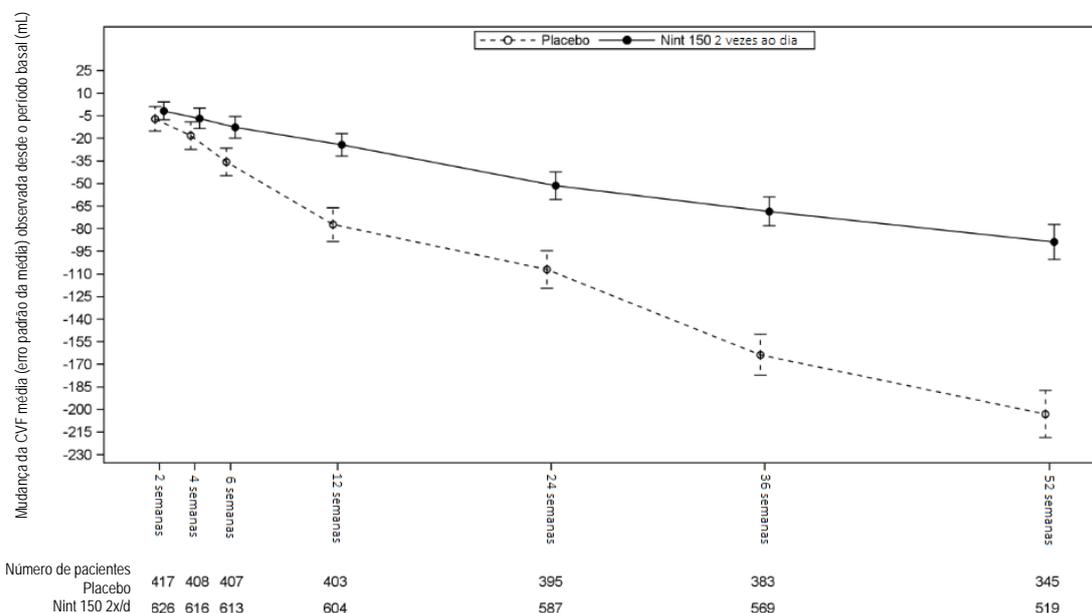
Tabela 1: Taxa anual de declínio da CVF (ml) nos estudos INPULSIS-1, INPULSIS-2 e seus dados agrupados - Conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 E INPULSIS-2 agrupados	
	Placebo	OFEV 150mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150mg 2 vezes ao dia
Número de pacientes analisados	204	309	219	329	423	638
Taxa (desvio padrão) de declínio da CVF ao longo de 52 semanas (mL) ¹	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Diferença ¹ vs. placebo		125,3		93,7		109,9
IC de 95%		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9, 144,0)
Valor de p		<0,0001		0,0002		<0,0001

¹ Estimada com base em um modelo de regressão de coeficiente aleatório.

A robustez do efeito de nintedanibe na redução da taxa anual de declínio da CVF foi confirmada em todas as análises de sensibilidade pré-especificadas. Além disso, foram observados efeitos semelhantes em outros parâmetros de avaliação da função pulmonar, por exemplo, alteração na CVF a partir do período basal até a semana 52 e análise de pacientes que obtiveram resposta na CVF, provendo respaldo adicional para os efeitos de nintedanibe no retardo da progressão da doença. A Figura 1 mostra a evolução da alteração na CVF a partir do período basal ao longo do tempo em ambos os grupos de tratamento, com base na análise agrupada dos estudos INPULSIS-1 e INPULSIS-2.

Figura 1: Alteração média na CVF observada (erro padrão da média) a partir do período basal (mL) ao longo do tempo, nos estudos INPULSIS-1 e INPULSIS-2 agrupados



Análise de pacientes que obtiveram resposta na CVF

Em ambos os estudos INPULSIS, a proporção de pacientes que obtiveram resposta na CVF, definidos como pacientes com um declínio absoluto na porcentagem da CVF prevista não superior a 5% (um limiar indicativo do aumento no risco de mortalidade em FPI), foi significativamente maior no grupo de nintedanibe em comparação ao grupo placebo. Resultados semelhantes foram observados em análises usando um limiar mais conservador de 10%. Veja a Tabela 2 para os resultados individuais e agrupados dos estudos.

Tabela 2: Proporção de pacientes que obtiveram resposta na CVF em 52 semanas nos estudos INPULSIS-1, INPULSIS-2 e seus dados agrupados - conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 E INPULSIS-2 agrupados	
	Placebo	OFEV 150mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150mg 2 vezes ao dia
Número de pacientes analisados	204	309	219	329	423	638
Limiar de 5%						
Número (%) de pacientes com resposta de CVF ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparação vs. placebo						
Razão de probabilidade		1,85		1,79		1,84
IC de 95%		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
Valor de p ²		0,0010		0,0011		<0,0001
Limiar de 10%						
Número (%) de pacientes com resposta de CVF ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparação vs. placebo						
Razão de probabilidade		1,91		1,29		1,58
IC de 95%		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
Valor de p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Pacientes respondedores são aqueles que tiveram uma avaliação de CVF em 52 semanas e que não apresentaram declínio absoluto superior a 5% ou maior do que 10% na %CVF prevista.

² Com base em uma análise de regressão logística

Alteração na pontuação total do QRSG na semana 52 a partir do período basal

A pontuação total do Questionário Respiratório St. George (QRSG), que avaliou a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), foi analisada em 52 semanas. No INPULSIS-2, os pacientes que receberam placebo tiveram um aumento maior na pontuação total de QVRS a partir do basal em comparação com pacientes que receberam 150mg de nintedanibe duas vezes ao dia. A deterioração da QVRS foi menor no grupo nintedanibe; a diferença entre os grupos de tratamento foi estatisticamente significativa (-2,69, IC de 95%: -4,95, -0,43, p = 0,0197).

No INPULSIS-1, o aumento na pontuação total do QRSG na semana 52 a partir do período basal foi comparável entre nintedanibe e placebo (diferença entre os grupos de tratamento: -0,05, IC de 95%: -2,50, 2,40, p = 0,9657). Na análise agrupada dos estudos INPULSIS, a alteração média estimada desde o período basal até a semana 52 na pontuação total do QRSG foi menor no grupo nintedanibe (3,53) do que no grupo placebo (4,96), com uma diferença entre os grupos de tratamento de -1,43 (IC de 95%: -3,09, 0,23, p = 0,0923). No geral, o efeito de nintedanibe na qualidade de vida relacionada à saúde, medida pela pontuação total do QRSG, foi modesto, indicando uma menor deterioração em comparação com placebo.

Tempo para a primeira exacerbação aguda de FPI

No estudo INPULSIS-2, o risco de ocorrência da primeira exacerbação aguda de FPI ao longo de 52 semanas foi significativamente reduzido nos pacientes que receberam nintedanibe em comparação com o placebo; no estudo INPULSIS-1, não houve diferença entre os grupos de tratamento. Na análise agrupada dos estudos INPULSIS, um risco numericamente inferior da ocorrência da primeira exacerbação aguda foi observado em pacientes que receberam nintedanibe em comparação aos pacientes que receberam placebo. A Tabela 3 mostra os resultados individuais e agrupados dos estudos.

Tabela 3: Tempo para a primeira exacerbação aguda ao longo de 52 semanas com base em eventos notificados pelo investigador nos estudos INPULSIS-1, INPULSIS-2, e seus dados agrupados – conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 E INPULSIS-2 agrupados	
	Placebo	OFEV 150mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150mg 2 vezes ao dia
Número de pacientes sob risco	204	309	219	329	423	638
Pacientes com eventos, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparação vs. placebo ¹						
Valor de p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Razão de risco ³		1,15		0,38		0,64
IC de 95%		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

¹ Com base em dados coletados até 372 dias (52 semanas + 7 dias de margem).
² Com base em um teste de log-rank.
³ Baseado no modelo de regressão de Cox

Todos os eventos adversos de exacerbação aguda de FPI relatados pelos pesquisadores foram avaliados por um comitê cego de avaliação. Uma análise de sensibilidade pré-especificada do tempo até a primeira “suspeita” de exacerbação aguda de FPI foi realizada nos dados agrupados. A frequência de pacientes com pelo menos uma exacerbação avaliada ocorrida dentro de 52 semanas foi menor no grupo nintedanibe (1,9% dos pacientes) do que no grupo placebo (5,7% dos pacientes). A análise do tempo até a ocorrência do evento de exacerbação (avaliada utilizando dados agrupados dos estudos) produziu uma razão de risco (HR) de 0,32 (IC de 95% 0,16, 0,65, p = 0,0010). Isto indica que o risco de ter uma primeira exacerbação aguda de FPI foi significativamente menor no grupo nintedanibe do que no grupo placebo em qualquer ponto analítico, com significância estatística.

Análise de sobrevida

Na análise agrupada pré-especificada de dados de sobrevida dos estudos INPULSIS, a mortalidade total ao longo de 52 semanas foi menor no grupo nintedanibe (5,5%) em comparação com o grupo placebo (7,8%). A análise do tempo até a morte resultou em uma HR de 0,70 (IC de 95% 0,43, 1,12, p = 0,1399). Os resultados de todos os desfechos de sobrevida (como a mortalidade durante o tratamento e mortalidade por causas respiratórias) mostraram uma diferença numérica consistente a favor de nintedanibe.

Evidências de suporte dos resultados do estudo de fase 2 (1199.30) com OFEV 150 mg duas vezes ao dia

Evidências adicionais da eficácia são fornecidas pelo estudo de fase 2, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de determinação de dose, incluindo um grupo de dose de 150 mg de nintedanibe duas vezes ao dia. O desfecho primário, taxa de declínio da CVF ao longo de 52 semanas, foi menor no braço nintedanibe (-0,060 L/ano, N = 84) do que no braço placebo (-0,190 L/ano, N = 83). A diferença estimada entre os grupos de tratamento foi de 0,131 L/ano (IC de 95% 0,027, 0,235). A diferença entre os grupos de tratamento atingiu significância estatística nominal ($p = 0,0136$).

A alteração média estimada na pontuação total do QRSQ a partir do período basal até 52 semanas foi de 5,46 para o placebo, indicando piora da qualidade de vida relacionada à saúde, e de -0,66 para nintedanibe, indicando estabilidade na qualidade de vida relacionada à saúde. A diferença média estimada para nintedanibe em comparação ao placebo foi de -6,12 (IC de 95%: -10,57, -1,67; $p = 0,0071$).

O número de pacientes com exacerbações agudas de FPI ao longo de 52 semanas foi menor no grupo nintedanibe (2,3%, N = 86) comparado ao placebo (13,8%, N = 87). A taxa de risco estimada de nintedanibe *versus* placebo foi de 0,16 (IC de 95% 0,04, 0,71, $p = 0,0054$).

Intervalo QT

Em um estudo dedicado em pacientes com câncer de células renais, as medições de QT/QTc foram registradas e demonstraram que uma dose oral única de 200 mg de nintedanibe, bem como múltiplas doses orais de 200 mg de nintedanibe administradas duas vezes por dia durante 15 dias, não prolongaram o intervalo QT.

Estudos pediátricos

Não foram conduzidos estudos clínicos em crianças e adolescentes.

1. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Kluegliche M, Bois RM du. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365(12),1079-1087.
2. Richeldi L, Costabel U, Selman M, Kim DS, Hansell DM, Nicholson AG, Brown KK, Flaherty KR, Noble PW, Raghu G, Brun M, Gupta A, Juhel N, Kluegliche M, Bois RM du. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med;*2014;370(22),2071-2082.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**Farmacodinâmica**

O nintedanibe é uma molécula pequena que age como inibidor triplo de tirosina quinase, incluindo os receptores: receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) α e β , receptor de fator de crescimento fibroblástico (FGFR) 1-3 e receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Nintedanibe liga-se competitivamente ao sítio de ligação de ATP desses receptores e bloqueia a sinalização intracelular, que é crucial para a proliferação, migração e transformação de fibroblastos, que são mecanismos essenciais para a fisiopatologia da FPI. Além disso, nintedanibe inibe as quinases Flt-3, Lck, Lyn e Src.

• **Efeitos farmacodinâmicos:** a ativação das cascatas de sinalização de FGFR e PDGFR está criticamente envolvida na proliferação e migração de fibroblastos/miofibroblastos pulmonares, células características na fisiopatologia de fibrose pulmonar idiopática. O impacto potencial da inibição de VEGFR na fisiopatologia da FPI ainda não está completamente elucidado. A nível molecular, acredita-se que o nintedanibe iniba as cascatas de sinalização de FGFR e PDGFR, mediando a proliferação e migração de fibroblastos pulmonares através da interação com o sítio de ligação do trifosfato de adenosina (ATP) do domínio quinase do receptor intracelular, interferindo, assim, na ativação cruzada da via de autofosforilação dos homodímeros receptores. *In vitro*, os receptores alvo são inibidos pelo nintedanibe em baixas concentrações nanomolares. Em fibroblastos pulmonares humanos de pacientes com FPI, nintedanibe inibiu a proliferação celular estimulada por PDGF, FGF e VEGF com valores de EC_{50} de 11 nmol/L, 5,5 nmol/L e menos de 1 nmol/L, respectivamente. Em concentrações entre 100 e 1000 nmol/L, nintedanibe também inibiu a migração de fibroblastos estimulada por PDGF, FGF e VEGF e a transformação de fibroblastos a miofibroblastos induzida por TGF- β 2. Além disso, acredita-se que a atividade anti-inflamatória de nintedanibe limite a estimulação fibrótica pela redução de mediadores pró-fibróticos como IL-1 β a IL-6. A contribuição da atividade antiangiogênica de nintedanibe para o seu mecanismo de ação em doenças pulmonares fibróticas ainda não

foi esclarecida. Em estudo *in vivo*, nintedanibe demonstrou possuir potente atividade antifibrótica e anti-inflamatória.

Farmacocinética

A farmacocinética de nintedanibe pode ser considerada linear em relação ao tempo (isto é, os dados de dose única podem ser extrapolados para os dados de doses múltiplas). O acúmulo em múltiplas administrações foi de 1,04 vezes para C_{max} e 1,38 vezes para AUC_τ. As concentrações mínimas de nintedanibe permaneceram estáveis por mais de um ano.

- **Absorção:** nintedanibe atingiu concentrações plasmáticas máximas em aproximadamente 2 - 4 horas após a administração oral de cápsulas gelatinosas moles (intervalo de 0,5-8 h). A biodisponibilidade absoluta de uma dose de 100 mg foi de 4,69% (IC de 90%: 3,615-6,078) em voluntários saudáveis. A absorção e a biodisponibilidade são diminuídas por efeitos de transportadores e metabolismo substancial de primeira passagem. Foi demonstrada proporcionalidade da dose por aumento da exposição ao nintedanibe (intervalo de dose 50- 450 mg uma vez ao dia e 150-300 mg duas vezes ao dia). As concentrações plasmáticas em estado de equilíbrio foram atingidas dentro de uma semana após a administração, no mais tardar. Após a ingestão de alimentos, a exposição ao nintedanibe aumentou em aproximadamente 20% em comparação à administração realizada em jejum (IC: 95,3-152,5%) e houve retardo na absorção (t_{max} mediano em jejum: 2,00 h; alimentado: 3,98 h).
- **Distribuição:** nintedanibe segue uma cinética com disposição ao menos bifásica. Após infusão intravenosa, foi observado um grande volume de distribuição durante a fase terminal (V_z: 1050 L, 45,0% gCV). A ligação proteica avaliada *in vitro* de nintedanibe em plasma humano foi elevada, com uma fração ligada de 97,8%. A albumina sérica é considerada a principal proteína de ligação. Nintedanibe é preferencialmente distribuído no plasma com uma razão plasma/sangue de 0,869.
- **Metabolismo:** a reação metabólica predominante para nintedanibe é a clivagem hidrolítica por esterases, resultando na porção de ácido livre BIBF 1202. BIBF 1202 é posteriormente glicuronizado por enzimas UGT, a citar, UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 e UGT 1A10, ao glicuronídeo BIBF 1202. Apenas uma extensão menor da biotransformação de nintedanibe ocorre por vias de CYP, com CYP 3A4 sendo a enzima predominantemente envolvida. O principal metabólito dependente de CYP não pôde ser detectado no plasma no estudo de ADME humano. *In vitro*, o metabolismo dependente de CYP foi responsável por cerca de 5%, em comparação a cerca de 25% de clivagem de éster.
- **Eliminação:** a depuração plasmática total após infusão intravenosa foi elevada (CL: 1390 ml/min, 28,8% gCV). A excreção urinária do medicamento inalterado dentro de 48 h foi de cerca de 0,05% da dose (31,5% gCV) após administração oral e cerca de 1,4% da dose (24,2% gCV) após a administração intravenosa; a depuração renal foi de 20 ml/min (32,6% gCV). A principal via de eliminação da radioatividade relacionada ao medicamento após a administração oral de [¹⁴C]-nintedanibe ocorreu pela via de excreção fecal/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%) dentro de 4 dias após a administração. A meia-vida terminal de nintedanibe ocorreu entre 10 e 15 h (%gCV, aproximadamente, 50%).
- **Relação entre exposição e resposta:** em análise exploratória de eventos adversos-farmacocinética com base nos dados de FPI Fase 2, maior exposição ao nintedanibe tende a ser associada a elevações de enzimas hepáticas.

Fatores intrínsecos e extrínsecos; populações especiais

As propriedades farmacocinéticas de nintedanibe foram semelhantes em voluntários saudáveis, pacientes com FPI e pacientes com câncer. Com base nos resultados de uma análise farmacocinética populacional (PopPK) em pacientes com FPI e carcinoma de pulmão de células não pequenas (CPCNP) (N = 1191) e investigações descritivas, a exposição ao nintedanibe não foi influenciada pelo sexo (corrigido pelo peso corporal), insuficiência renal leve e moderada (estimada pela depuração da creatinina), consumo de álcool ou genótipo de glicoproteína-P (P-gp). A análise PopPK indicou efeitos moderados na exposição ao nintedanibe com relação a idade, peso corporal e raça, que são descritos a seguir. Com base na variabilidade interindividual elevada de exposição observada, efeitos moderados são considerados não clinicamente relevantes.

- **Idade:** a exposição ao nintedanibe aumentou linearmente com a idade. AUC_τ, ss diminuiu em 16% para um paciente de 45 anos de idade (5º percentil) e aumentou em 13% para um paciente de 76 anos de idade (95º percentil) em relação a um paciente com a idade mediana de 62 anos. A faixa etária coberta pela análise foi de 29 a 85 anos; aproximadamente 5% da população tinha mais de 75 anos. Estudos em populações pediátricas não foram realizados.
- **Insuficiência hepática:** os dados farmacocinéticos de nintedanibe foram coletados em pacientes com anormalidades nos parâmetros hepáticos definidas por elevações nos níveis de AST, ALT e bilirrubina. Uma tendência à exposição elevada foi observada em pacientes com valores elevados de AST e ALT (até 10 x LSN) e os

níveis de bilirrubina elevados (até 1,5 x LSN) no período basal em comparação a pacientes com níveis normais de AST, ALT e bilirrubina. Em pacientes com ALT ou AST > 10x LSN e bilirrubina > 1,5x LSN, os dados foram muito limitados para se tirar conclusões.

- **Peso corporal:** foi observada uma correlação inversa entre peso corporal e exposição ao nintedanibe. AUC_{τ} , ss aumentou em 25% para um paciente de 50 kg (5º percentil) e diminuiu em 19% para um paciente de 100 kg (95º percentil) em relação a um paciente com o peso mediano de 71,5 kg.
- **Origem étnica:** a exposição média geométrica para nintedanibe foi 33% maior em chineses, taiwaneses e pacientes indígenas, enquanto que foi 22% menor em coreanos, em comparação com brancos (corrigido pelo peso corporal). Os dados de indivíduos negros foram muito limitados, mas mantiveram-se na mesma faixa dos brancos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em casos de hipersensibilidade conhecida ao nintedanibe, amendoim, soja, ou a qualquer excipiente do produto e durante a gravidez.

OFEV está classificado na categoria de risco D na gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Diarreia: nos estudos INPULSIS, a diarreia foi o evento gastrointestinal mais frequente, relatado em 62,4% dos pacientes tratados com OFEV *versus* 18,4% com placebo. Na maioria dos pacientes, o evento foi de intensidade leve a moderada e ocorreu durante os primeiros 3 meses de tratamento. A diarreia levou à descontinuação do nintedanibe em 4,4% dos pacientes.

A diarreia deve ser tratada aos primeiros sinais com hidratação adequada e medicamentos antidiarreicos, por exemplo, loperamida; e pode exigir a redução da dose do tratamento (para 100 mg duas vezes ao dia) ou até mesmo a interrupção do tratamento com OFEV (ver item Posologia e Modo de usar).

Náusea e vômito: foram eventos adversos frequentemente relatados. Na maioria dos pacientes com náuseas e vômitos, o evento foi de intensidade leve a moderada. Náusea levou à descontinuação de nintedanibe em 2,0% dos pacientes. Vômitos levaram à descontinuação em 0,8% dos pacientes. Se os sintomas persistirem mesmo com tratamento de suporte adequado (incluindo terapia antiemética), pode ser necessário reduzir a dose ou interromper o tratamento (ver item Posologia e modo de usar).

Função hepática: a segurança e a eficácia de OFEV não foram estudadas em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C). Por isso, o tratamento com OFEV não é recomendado nestes pacientes. A administração de nintedanibe foi associada com elevações das enzimas hepáticas (ALT, AST, FA, GGT) com um risco potencialmente maior em pacientes do sexo feminino. Os aumentos das transaminases foram reversíveis e não foram associados a sinais ou sintomas clínicos de lesão hepática. A administração de nintedanibe também foi associada com elevações de bilirrubina. **Os níveis de transaminases hepáticas e bilirrubina devem ser investigados antes do início do tratamento com OFEV, e periodicamente após esta fase (por exemplo, a cada visita do paciente) ou quando clinicamente indicado.**

Se forem mensuradas elevações de transaminase (AST ou ALT) >5x o LSN, recomenda-se a interrupção da terapia com OFEV e o paciente deve ser rigorosamente monitorado. O tratamento com OFEV deve ser permanentemente descontinuado se alguma elevação nos testes hepáticos estiver associada a sinais ou sintomas clínicos de lesão hepática, por exemplo, icterícia. Devem ser investigadas causas alternativas de elevações de enzimas hepáticas. Assim que as transaminases voltarem aos valores basais, o tratamento com OFEV pode ser reintroduzido (ver em Posologia e modo de usar).

Hemorragia: a inibição de VEGFR pode estar associada a um risco aumentado de hemorragia. Nos estudos INPULSIS, a frequência de pacientes que apresentaram eventos adversos de sangramento foi ligeiramente maior no braço OFEV (10,3%) do que no braço placebo (7,8%). Epistaxe não grave foi o evento de sangramento mais frequente. Eventos sérios de sangramento ocorreram com frequências baixas e semelhantes nos 2 grupos de tratamento (placebo: 1,4%; OFEV: 1,3%). Os pacientes com risco conhecido para sangramento, incluindo pacientes com predisposição hereditária para sangramento ou pacientes que recebem uma dose completa de tratamento anticoagulante, não foram incluídos nos estudos INPULSIS. Portanto, esses pacientes devem ser tratados com OFEV somente se o benefício esperado superar o risco potencial.

Eventos tromboembólicos arteriais: foram excluídos dos estudos INPULSIS pacientes com histórico recente de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral. Eventos tromboembólicos arteriais foram raramente relatados: em 0,7% dos pacientes no grupo placebo e em 2,5% no grupo tratado com nintedanibe. Embora os eventos adversos refletindo doença isquêmica do coração tenham sido equilibrados entre os grupos nintedanibe e placebo, uma maior porcentagem de pacientes apresentou infartos do miocárdio no grupo nintedanibe (1,6%) em comparação ao grupo placebo (0,5%). Tratar pacientes com maior risco cardiovascular, incluindo doença arterial coronária conhecida, requer cuidados. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que desenvolvam sinais ou sintomas de isquemia miocárdica aguda.

Tromboembolismo venoso: não foi observado aumento do risco de tromboembolismo venoso em pacientes tratados com nintedanibe nos estudos INPULSIS. Devido ao mecanismo de ação do nintedanibe, os pacientes podem ter um risco aumentado de eventos tromboembólicos.

Perfurações gastrointestinais: não foi observado aumento no risco de perfuração gastrointestinal em pacientes tratados com nintedanibe nos estudos INPULSIS. Devido ao mecanismo de ação de nintedanibe, os pacientes podem ter um risco maior de perfuração gastrointestinal. Cuidados especiais devem ser tomados quando se tratam pacientes que passaram por cirurgia abdominal prévia. OFEV só deve ser iniciado pelo menos 4 semanas após a cirurgia abdominal. A terapia com OFEV deve ser permanentemente descontinuada em pacientes que desenvolvem perfuração gastrointestinal.

Complicações na cicatrização da ferida: não foi observado aumento na frequência de comprometimento da cicatrização de feridas nos estudos INPULSIS. Com base no mecanismo de ação, nintedanibe pode afetar a cicatrização de feridas, mas não foram realizados estudos dedicados. Portanto, o tratamento com OFEV só deve ser iniciado ou retomado (em caso de interrupção peri-operatória) com base na avaliação clínica da cicatrização adequada da ferida.

Excipiente lecitina de soja: OFEV cápsulas moles contém lecitina de soja.

Não foram realizados estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes devem ser aconselhados a tomar cuidado quando forem conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com OFEV.

Fertilidade, Gravidez e Lactação

Fertilidade: baseando-se em investigações pré-clínicas, não existe evidência de comprometimento da fertilidade masculina. Em ratos, nintedanibe reduziu a fertilidade das fêmeas em níveis de exposição aproximadamente 3 vezes (máxima dose humana recomendada - MRHD) (em uma base de AUC com uma dose oral de 100 mg/kg/dia). Os efeitos incluíram aumentos na reabsorção e perda pós-implantação e uma redução no índice gestacional. Foram observadas alterações no número e no tamanho dos corpos lúteos nos ovários em estudos de toxicidade crônica em ratos e camundongos. Um aumento no número de fêmeas com reabsorções foi observado somente em exposições aproximadamente iguais à MRHD (em uma base de AUC com uma dose oral de 20 mg/kg/dia). Nintedanibe não teve efeitos sobre a fertilidade dos machos em ratos em níveis de exposição aproximadamente 3 vezes a MRHD (em uma base de AUC com uma dose oral de 100 mg/kg/dia).

Mulheres em idade fértil, assim como homens recebendo tratamento com OFEV, devem ser aconselhados a utilizar métodos anticoncepcionais adequados (preservativos) durante pelo menos 3 meses após a última dose de OFEV. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar enquanto estiverem recebendo tratamento com OFEV.

Gravidez: não há informações sobre o uso de OFEV em mulheres grávidas, mas os estudos pré-clínicos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva. Em estudos de toxicidade em reprodução em animais, nintedanibe causou mortes embriofetais e efeitos teratogênicos em ratos e coelhos numa dose menor até aproximadamente 5 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD) em adultos (em uma base de AUC plasmática em doses orais maternas de 2,5 e 15 mg/kg/dia em ratos e coelhos, respectivamente). Nintedanibe diminuiu a viabilidade pós-natal de filhotes de rato durante os 4 primeiros dias pós-natal quando as fêmeas prenhes foram expostas a menos do que o MRHD (em uma base de AUC com uma dose oral materna de 10 mg/kg/dia). Como nintedanibe pode causar dano fetal também em humanos, não deve ser utilizado durante a gravidez, e é aconselhável que se realize testes de gravidez antes do tratamento com OFEV. As pacientes do sexo feminino devem ser aconselhadas a notificar seu médico ou farmacêutico caso engravidem durante o tratamento; caso a paciente engravide enquanto estiver recebendo OFEV, a

paciente deve ser informada sobre o risco potencial ao feto. Deve-se considerar o término do tratamento. **Lactação:** não há informações sobre a excreção de nintedanibe e seus metabólitos no leite humano. Estudos pré-clínicos mostraram que pequenas quantidades de nintedanibe e seus metabólitos ($\leq 0,5\%$ da dose administrada) foram secretadas no leite de ratas lactantes. Não pode ser excluído risco para os recém-nascidos/bebês. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com OFEV.

OFEV está classificado na categoria de risco D na gravidez.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Os estudos de interação foram realizados somente em adultos.

O nintedanibe é um substrato da glicoproteína-P (P-gp); demonstrou não ser um substrato ou inibidor de OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ou MRP-2 *in vitro*. Nintedanibe também não foi um substrato de BCRP. Foi considerado apenas um fraco inibidor potencial de OCT-1, BCRP e P-gp, através de observações *in vitro*, o que é considerado de baixa relevância clínica. O mesmo se aplica para nintedanibe sendo um substrato de OCT-1.

Inibidores da P-gp: inibidores potentes da P-gp (por exemplo, cetoconazol ou eritromicina) podem aumentar a exposição ao nintedanibe. Nesses casos, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à tolerabilidade de nintedanibe. O manejo de efeitos colaterais pode requerer interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapia com OFEV (ver item Posologia). Em um estudo dedicado de interação medicamentosa, a coadministração com cetoconazol aumentou a exposição ao nintedanibe em 1,61 vezes com base na AUC e em 1,83 vezes com base na Cmax.

Indutores da P-gp: indutores potentes da P-gp (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína e hipérico (Erva de São João)) podem diminuir a exposição ao nintedanibe. Deve-se considerar a seleção de uma medicação concomitante alternativa sem ou com mínimo potencial de indução da P-gp. Em um estudo de interação medicamentosa com rifampicina, a exposição ao nintedanibe diminuiu em 50,3% com base na AUC e em 60,3% com base na Cmax.

Alimentos: recomenda-se que OFEV seja tomado com alimentos.

Enzimas do citocromo (CYP): apenas uma extensão menor da biotransformação de nintedanibe consistiu em vias de CYP. Nintedanibe e seus metabólitos, a porção de ácido livre BIBF 1202 e seu glicuronídeo BIBF 1202 não inibiram ou induziram as enzimas CYP em estudos pré-clínicos. Portanto, considera-se baixa a probabilidade de interações medicamentosas com nintedanibe com base no metabolismo de CYP.

Tratamento concomitante com pirfenidona: o tratamento concomitante de nintedanibe com pirfenidona foi investigado em um estudo com desenho de grupo paralelo em pacientes japoneses com FPI. Vinte e quatro pacientes foram tratados durante 28 dias com 150 mg de nintedanibe duas vezes ao dia. Em 13 pacientes, nintedanibe foi adicionado ao tratamento crônico com doses padrão de pirfenidona. Onze pacientes receberam monoterapia de nintedanibe. A exposição ao nintedanibe tendeu a ser menor quando nintedanibe foi administrado junto com pirfenidona. Nintedanibe não teve nenhum efeito sobre a farmacocinética de pirfenidona. Devido à curta duração da exposição concomitante e ao baixo número de pacientes, nenhuma conclusão sobre a segurança e eficácia da combinação pode ser tirada.

Outros medicamentos: o potencial de interações de nintedanibe com contraceptivos hormonais não foi explorado.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2° C e 8° C) e na embalagem original para proteger da umidade. O prazo de validade de OFEV é de 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As cápsulas moles de OFEV 100 mg são de cor pêssego e as de 150 mg são de cor marrom. Ambas são opacas, oblongas, contendo uma suspensão viscosa amarelo brilhante. São marcadas com o símbolo da empresa Boehringer Ingelheim em preto e identificadas quanto à concentração.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

OFEV cápsulas moles deve ser ingerido com água e junto com alimentos.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

O tratamento com OFEV deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da FPI. A dose recomendada é de 150 mg duas vezes ao dia, administrados em intervalos de 12 horas.

Ajustes de dose: além do tratamento sintomático, se for o caso, o manejo dos efeitos colaterais de OFEV pode incluir a redução da dose e a interrupção temporária até que a reação adversa específica tenha se solucionado, permitindo a continuação da terapia. O tratamento com OFEV pode ser reiniciado com a dose completa (150 mg duas vezes ao dia) ou uma dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia). Se o paciente não tolerar 100 mg duas vezes ao dia, o tratamento com OFEV deve ser descontinuado.

Pode ser necessária modificação de dose ou descontinuação de tratamento devido a elevações de enzimas hepáticas (vide Seção 5). Em caso de interrupções devido a elevações de transaminases (AST ou ALT) >5x o limite superior da normalidade (LSN), OFEV pode ser reintroduzido quando as transaminases tiverem voltado aos valores basais, com uma dose reduzida (100mg duas vezes ao dia), que posteriormente pode ser aumentada para a dose plena (150mg duas vezes ao dia).

População pediátrica: não foram realizados estudos clínicos para determinar a segurança e eficácia de OFEV em pacientes pediátricos

Idosos (≥ 65 anos): não foram observadas diferenças gerais na segurança e na eficácia em pacientes idosos em comparação aos pacientes com idade abaixo de 65 anos, não sendo necessário ajuste da dose com base na idade do paciente.

Insuficiência renal: menos de 1% da dose única de nintedanibe é excretada via renal. Não é necessário ajuste da dose inicial em pacientes com insuficiência renal leve a moderada. A segurança, eficácia e farmacocinética de nintedanibe não foram estudadas em pacientes com insuficiência renal grave (<30 ml/min de CrCL).

Insuficiência hepática: nintedanibe é predominantemente eliminado por excreção biliar/fecal (> 90%). Não é necessário ajuste da dose inicial em pacientes com insuficiência hepática leve com base em dados clínicos (Child-Pugh A). A segurança e a eficácia de nintedanibe não foram investigadas em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) e severa (Child-Pugh C); portanto, OFEV não é recomendado nestes pacientes.

Esquecimento de dose: a dose recomendada deve ser administrado no próximo horário programado (agendado); ; Havendo esquecimento da dose o paciente não deve receber uma dose adicional. Não se deve exceder a dose diária máxima recomendada de 300 mg.

9. REAÇÕES ADVERSAS

O nintedanibe foi estudado em estudos clínicos com 1.529 pacientes sofrendo de fibrose pulmonar idiopática (FPI).

Os dados de segurança fornecidos a seguir baseiam-se em dois estudos de Fase 3, randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo, em 1.061 pacientes, comparando o tratamento com nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia com o placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2).

Os eventos adversos mais frequentemente relatados associados com o uso de nintedanibe foram diarreia, náuseas e vômitos, dor abdominal, diminuição do apetite, perda de peso e aumento das enzimas hepáticas.

Para o manejo de reações adversas específicas, consulte o item Posologia.

-Reações muito comuns (≥1/10): diarreia, náuseas e dor abdominal; aumento de enzimas hepáticas

-Reações comuns (≥1/100 e <1/10): vômitos, aumento de alanina aminotransferase (ALT), de aspartato aminotransferase (AST) e de gama glutamiltransferase (GGT); diminuição do apetite e perda de peso.

-Reações incomuns ($\geq 1/1,000$ e $< 1/100$): aumento de fosfatase alcalina (FA) no sangue, hiperbilirrubinemia, hipertensão.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária- NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há um antídoto específico ou tratamento para a superdose de OFEV. A dose única mais elevada de nintedanibe administrada nos estudos de fase I foi de 450 mg uma vez ao dia. Além disso, 2 pacientes no programa de oncologia tiveram uma superdosagem de no máximo 600 mg duas vezes ao dia por até 8 dias. Os eventos adversos observados se mostraram consistentes com o perfil de segurança conhecido de nintedanibe, ou seja, aumento de enzimas hepáticas e sintomas gastrointestinais. Os dois pacientes se recuperaram dessas reações adversas.

Nos estudos INPULSIS, um paciente foi exposto inadvertidamente a uma dose de 600 mg diários por um total de 21 dias; ocorreu um evento adverso não sério (nasofaringite) que se resolveu durante o período de dosagem incorreta, sem início de outros eventos reportados. Em caso de superdosagem, o tratamento deve ser interrompido e as medidas de suporte geral devem ser iniciadas conforme apropriado.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

MS 1.0367.0173

Farm. Resp.: Dímitra Apostolopoulou – CRF-SP nº 08828

Importado por:

Boehringer Ingelheim do Brasil Quím. e Farm. Ltda.

Rod. Régis Bittencourt, km 286

Itapecerica da Serra – SP

CNPJ 60.831.658/0021-10

SAC 0800-7016633

Fabricado por:

Catalent Germany Eberbach GmbH

Eberbach - Alemanha



Embalado por:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Ingelheim am Rhein - Alemanha

Venda sob prescrição médica

20140411/C15-00