

## Ofev<sup>®</sup> esilato de nintedanibe

### APRESENTAÇÕES

Cápsulas moles de 100 mg e 150 mg: embalagem com 60 cápsulas

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

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

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

Cada cápsula contém os excipientes: triglicerídeos de cadeia média, glicerídeos semissintéticos, lecitina de soja, gelatina, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e tinta preta.

### 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

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

OFEV também é indicado em combinação com o docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado, metastático (que tenha se espalhado para outros órgãos do corpo) ou recorrente, com histologia de adenocarcinoma (tumor maligno que se origina em tecido glandular), após primeira linha de quimioterapia à base de platina.

### 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O nintedanibe atua inibindo a proliferação, migração e transformação de fibroblastos, que são células envolvidas no desenvolvimento da fibrose pulmonar idiopática e, desta forma, atua tratando e diminuindo a progressão da doença. Também atua inibindo a proliferação e sobrevivência de células endoteliais (células que recobrem o interior dos vasos sanguíneos), assim como de células perivasculares (células que compõem os vasos sanguíneos), que estão envolvidas no desenvolvimento do câncer.

Após administração oral sob condições de alimentação, OFEV atinge o pico de maior concentração no sangue 2 a 4 horas após tomada da dose.

### 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Você não deve usar OFEV se tiver alergia conhecida ao nintedanibe, amendoim, soja ou a qualquer excipiente do produto e/ou durante a gravidez.

Pacientes utilizando OFEV para tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC): para contraindicações do docetaxel, consulte a bula de docetaxel.

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

### 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

- **Fibrose Pulmonar Idiopática:**

**Diarreia:** OFEV pode causar diarreia no início do tratamento; seu médico poderá receitar medicamentos para a diarreia ou interromper o tratamento com OFEV temporariamente. Seu médico poderá reiniciar o tratamento com uma dose reduzida ou com uma dose completa. Nos casos de persistência de sintomas severos, o tratamento com OFEV será descontinuado definitivamente.

**Náuseas (enjoo) e vômitos:** OFEV pode causar náuseas e vômitos; seu médico poderá receitar medicamentos sintomáticos, reduzir a dose ou interromper o tratamento com OFEV temporariamente. Seu médico poderá reiniciar o tratamento com uma dose reduzida ou com uma dose completa. Nos casos de

## OFEV PACIENTE

persistência de sintomas severos, o tratamento com OFEV será descontinuado definitivamente. Diarreia e vômitos podem levar à desidratação com ou sem perda de sais minerais, a qual pode evoluir para perda da função dos rins.

**Funcionamento do fígado:** o tratamento com OFEV não é recomendado se você tiver doença moderada a grave do fígado. O risco de eventos adversos pode ser maior em pacientes com doença leve do fígado e neste caso o tratamento será realizado com uma dose reduzida de OFEV. Casos de lesões do fígado induzidas por drogas foram observados no tratamento com nintedanibe. No período pós-comercialização, casos de lesões graves e não graves do fígado induzidas por drogas foram reportados, incluindo lesão grave fatal. A maioria dos eventos do fígado ocorreu durante os primeiros 3 meses de tratamento. Portanto, seu médico deve realizar exames para testar os níveis de enzimas do fígado e a concentração de bilirrubina ao iniciar o tratamento, durante os três primeiros meses de tratamento e periodicamente (por exemplo, a cada visita ao consultório) ou quando clinicamente indicado. Dependendo dos resultados e dos sintomas, poderá reduzir a dose ou interromper o tratamento temporária ou definitivamente. Assim que os resultados dos exames voltarem a níveis normais, seu médico poderá reiniciar o tratamento com uma dose reduzida ou com uma dose completa.

Pacientes com baixo peso corporal (<65 kg), asiáticos e do sexo feminino possuem um risco maior de aumento das enzimas do fígado. O aumento da idade do paciente também pode resultar em um maior risco de aumento das enzimas do fígado. Caso você tenha esses fatores de risco seu médico deve realizar um acompanhamento próximo.

**Sangramentos e tromboembolismo venoso (coágulos nas veias):** o modo de ação de OFEV pode aumentar o risco de sangramentos e tromboembolismo venoso. Seu médico deve avaliar este risco. Durante o período pós-comercialização, foram observados casos de sangramentos graves e não graves, sendo que alguns destes foram fatais.

**Infarto do miocárdio (músculo do coração) e derrame:** pacientes com histórico recente não foram estudados. Seu médico deverá ter cautela se você tiver maior risco de doenças cardiovasculares e poderá interromper o tratamento se você apresentar sinais ou sintomas de infarto do miocárdio.

**Perfuração gastrointestinal (abertura da parede do estômago ou intestino):** não foi observado aumento no risco de perfurações gastrointestinais durante os estudos com OFEV. **Casos de perfurações gastrointestinais foram relatados no período pós-comercialização, alguns destes fatais.** No caso de perfuração gastrointestinal, seu médico deverá interromper o tratamento. Seu médico também deverá ter cautela se você já passou por cirurgia abdominal, tem histórico recente de perfuração de órgão, histórico de úlcera no estômago, doença diverticular (condição em que pequenas bolsas protuberantes se desenvolvem no intestino) ou está em tratamento concomitante com corticosteroides ou anti-inflamatórios não-esteroidais. O tratamento com OFEV deverá ser iniciado pelo menos 4 semanas após uma cirurgia maior, incluindo-se cirurgias abdominais.

**Cicatrização de feridas:** o modo de ação de OFEV pode afetar o processo de cicatrização de feridas e seu médico deverá avaliar seu caso.

- **Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC):**

**Diarreia:** durante o tratamento com OFEV poderá ocorrer diarreia leve a moderada; dessa forma seu médico poderá tratá-la com o uso de medicamentos apropriados (como loperamida) e ingestão adequada de líquidos para a hidratação. Além disso, após avaliação médica, este poderá requerer interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapia com OFEV.

**Náusea (enjoo) e vômito:** durante o tratamento com OFEV poderá ocorrer náusea (enjoo) e vômito de gravidade leve a moderada, dessa forma seu médico poderá tratá-los com o uso de medicamentos apropriados (como medicamentos que reduzem os vômitos) e ingestão adequada de líquidos para a hidratação. Além disso, após avaliação médica, este poderá optar pela interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapia com OFEV.

## OFEV PACIENTE

Diarreia e vômito podem levar à desidratação com ou sem perda de sais minerais, a qual pode evoluir para perda da função dos rins. No caso de desidratação, é necessária a administração de líquido e sais minerais. Em casos de eventos adversos gastrointestinais relevantes, seu médico poderá monitorar os níveis sanguíneos de íons e sua hidratação.

**Neutropenia e Sepsis:** foi observada uma maior frequência de neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos que combatem as bactérias) em pacientes tratados com OFEV em combinação com docetaxel, em comparação à monoterapia com docetaxel. Complicações posteriores, como sepsis (infecção generalizada) ou neutropenia febril (febre que ocorre devido à redução de um dos tipos de glóbulos brancos que combatem as bactérias) foram observadas. Portanto, o seu médico deverá solicitar hemogramas (exames de sangue) para monitorá-los durante a terapia, em particular durante o tratamento em combinação com docetaxel. O monitoramento frequente dos exames de sangue deverá ser realizado no início de cada ciclo de tratamento com OFEV em combinação com docetaxel, durante o tratamento, quando contagens muito baixas forem atingidas, e ainda se indicado por seu médico, após a administração do último ciclo combinado.

**Funcionamento do fígado:** o tratamento com OFEV não é recomendado se você tiver doença moderada ou grave do fígado. O risco de eventos adversos pode ser maior em pacientes com doença leve do fígado. Casos de lesões do fígado induzidas por drogas foram observados no tratamento com nintedanibe. No período pós-comercialização, lesão de fígado grave fatal foi reportada. Ao iniciar o tratamento com a combinação de OFEV e docetaxel, recomenda-se que seu médico solicite a dosagem das enzimas do fígado e da concentração de bilirrubina. Recomenda-se também que estes parâmetros sejam reavaliados periodicamente durante o tratamento, conforme indicado por seu médico, ou seja, no início de cada ciclo de tratamento na fase de combinação com o docetaxel, e mensalmente quando OFEV continuar como monoterapia após a descontinuação do docetaxel.

Dependendo dos resultados e do quadro clínico, seu médico poderá interromper temporariamente, reduzir a dose ou descontinuar seu tratamento de maneira definitiva.

Mulheres e pacientes asiáticos possuem um maior risco de elevação das enzimas do fígado com o tratamento. A exposição ao nintedanibe aumentou linearmente com a idade do paciente e foi inversamente correlacionada com o peso. Isto pode resultar em risco maior de elevações das enzimas do fígado. Portanto, o seu médico deverá realizar monitoramento rigoroso se você apresentar esses fatores de risco.

**Sangramentos, tromboembolismo venoso (coágulos nas veias) e arterial (coágulos nas artérias):** o modo de ação de OFEV pode aumentar o risco de sangramentos, mais frequentemente pelo nariz, e tromboembolismo (coágulos) nas artérias e veias. Esse risco foi comparável ao apresentado pelos pacientes do grupo controle nos estudos clínicos. Seu médico deve avaliar este risco. Durante o período pós-comercialização, foram observados casos de sangramentos não graves e graves, alguns destes fatais.

**Perfuração gastrointestinal (abertura da parede do estômago ou intestino):** não foi observado aumento do risco de perfurações gastrointestinais durante os estudos com OFEV. **Casos de perfurações gastrointestinais foram relatados no período pós-comercialização, alguns destes fatais.** No caso de perfuração gastrointestinal, seu médico deverá interromper o tratamento. Seu médico também deverá ter cautela se você já passou por cirurgia abdominal ou tem histórico recente de perfuração de órgão. O tratamento com OFEV deverá ser iniciado pelo menos 4 semanas após uma cirurgia de grande porte, incluindo-se cirurgias abdominais.

**Cicatrização de feridas:** o modo de ação de OFEV pode afetar o processo de cicatrização de feridas e seu médico deverá avaliar seu caso.

**Populações especiais:** durante tratamento com nintedanibe e docetaxel, a frequência de eventos adversos graves foi maior quando os pacientes apresentavam peso corporal inferior a 50 kg. Portanto, um acompanhamento médico próximo deverá ser realizado se você pesar menos de 50 kg.

- **Excipiente lecitina de soja:** as cápsulas de OFEV contêm lecitina de soja. OFEV não deve ser utilizado se você tiver alergia ao amendoim ou à soja.

## OFEV PACIENTE

- **Efeitos sobre a capacidade de dirigir e operar máquinas:** não foram realizados estudos sobre o efeito na capacidade de dirigir e operar máquinas. Você deverá tomar cuidado quando for conduzir ou utilizar máquinas durante o tratamento com OFEV.

- **Fertilidade, Gravidez e Amamentação**

Estudos em ratos não indicaram efeitos na fertilidade de machos. Não há evidências de que a fertilidade feminina em ratos seja prejudicada com níveis de exposição comparáveis com a máxima dose humana recomendada, porém estudos mostraram redução da fertilidade das fêmeas de ratos em níveis de exposição aproximadamente 3 vezes a máxima dose humana recomendada (MDHR).

Mulheres com possibilidade de engravidar devem fazer o teste de gravidez antes de iniciar o tratamento com OFEV e também evitar a gravidez durante o tratamento, pois estudos com OFEV em ratos e coelhos identificaram óbitos e danos na formação fetal. Mulheres em tratamento com OFEV devem usar métodos contraceptivos adequados durante e pelo menos 3 meses após a última dose de OFEV.

Avise seu médico ou farmacêutico se você engravidar. A interrupção do seu tratamento com OFEV deve ser considerada.

Como precaução, a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com OFEV.

Para informações sobre fertilidade, gravidez e lactação de docetaxel, consulte as informações na bula de docetaxel.

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

### Interações Medicamentosas

Você deverá informar ao seu médico caso use algum dos seguintes medicamentos, que podem aumentar ou reduzir o efeito do seu tratamento: cetoconazol, eritromicina, rifampicina, carbamazepina, fenitoína e erva-de-são-joão.

Considera-se baixa a probabilidade de interação de nintedanibe com as enzimas CYP.

O uso em combinação com docetaxel no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células não mostrou interação relevante entre os medicamentos.

O uso concomitante de OFEV com contraceptivos hormonais não foi explorado.

**Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento. Não use medicamento sem conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.**

## 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Conservar sob refrigeração (temperatura entre 2 °C e 8 °C) e proteger da umidade.

**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 (ovais), 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. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

A cápsula de OFEV deve ser ingerida com água e junto com alimentos.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

- **Fibrose Pulmonar Idiopática**

O tratamento da Fibrose Pulmonar Idiopática com OFEV deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da fibrose pulmonar idiopática (FPI).

## OFEV PACIENTE

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

**Ajustes de dose:** além do tratamento sintomático, se for o caso, o manejo dos eventos adversos de OFEV pode incluir a redução da dose ou a interrupção temporária de OFEV. O tratamento com OFEV pode ser reiniciado com a dose completa (150 mg duas vezes ao dia) ou com uma dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia). Nesses casos, seu médico saberá conduzir o manejo de OFEV.

- **Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)**

O tratamento do câncer de pulmão não pequenas células com OFEV deve ser iniciado por médicos com experiência no diagnóstico e no uso de terapias anticâncer.

A dose recomendada é de 200 mg duas vezes ao dia, administrados em intervalos aproximadamente de 12 horas, nos dias 2 a 21 de um ciclo de tratamento padrão de 21 dias com docetaxel.

OFEV não deve ser tomado no mesmo dia da administração de quimioterapia com docetaxel (= dia 1).

Para posologia, método de administração e modificações de dose de docetaxel, consulte a bula de docetaxel.

**Ajustes de dose:** como medida inicial para o manejo das reações adversas, o tratamento com OFEV deve ser interrompido temporariamente até que a reação adversa específica tenha sido solucionada a níveis que permitam a terapia. O tratamento com OFEV pode ser reiniciado com a dose reduzida. Caso as reações adversas ainda persistirem, o tratamento com OFEV deve ser permanentemente descontinuado.

- **Populações especiais**

**População pediátrica:** não há dados nos estudos clínicos que autorizem o uso 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 inicial com base na idade do paciente.

**Raça:** nenhum ajuste de dose de OFEV é necessário, com base em sua raça.

**Peso corporal:** nenhum ajuste de dose de OFEV é necessário, com base em seu peso corporal.

**Insuficiência renal (mau funcionamento dos rins):** 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. Todavia, não há dados que suportem o uso de OFEV em pacientes com insuficiência renal grave (< 30 mL/min de CrCL).

**Insuficiência hepática (mau funcionamento do fígado):** o nintedanibe é predominantemente eliminado por excreção biliar/fezes (> 90%). A exposição do nintedanibe aumentou em pacientes com insuficiência hepática (leve e moderada). Não é necessário ajuste da dose inicial em pacientes com insuficiência hepática leve em tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC).

Para pacientes em tratamento da fibrose pulmonar idiopática a dose recomendada de OFEV em pacientes com insuficiência hepática leve é de 100 mg duas vezes ao dia, administrada em intervalos de aproximadamente 12 horas. A interrupção ou descontinuação do seu tratamento poderá ser considerada pelo seu médico para o manejo de reações adversas. Uma vez que não existem dados em pacientes com insuficiência hepática moderada e grave, OFEV não é recomendado para estes pacientes.

**Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem conhecimento do seu médico.**

## 7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

## OFEV PACIENTE

Você deve tomar a dose recomendada no próximo horário programado (habitual). Não duplique a dose e nunca exceda a dose máxima recomendada diária de 300 mg para o tratamento da fibrose pulmonar idiopática ou a dose máxima diária de 400 mg para o tratamento do câncer de pulmão não pequenas células.

**Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.**

### 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

#### • **Fibrose Pulmonar Idiopática:**

Os eventos adversos mais frequentemente relatados associados ao uso de nintedanibe no tratamento da fibrose pulmonar idiopática incluem diarreia, náuseas (enjoo) e vômitos, dor abdominal (dor na barriga), diminuição do apetite, perda de peso e aumento das enzimas do fígado.

- Reações muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): diarreia, náuseas (enjoo), dor abdominal (dor na barriga) e aumento de enzimas hepáticas (enzimas do fígado).

- Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): vômitos, aumento de enzimas do fígado: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e gama glutamiltransferase (GGT); diminuição do apetite, perda de peso, rash (vermelhidão da pele) e sangramento (sangramentos graves e não graves, sendo alguns destes fatais, foram observados no período pós- comercialização).

- Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): aumento de fosfatase alcalina (FA) sanguínea, hiperbilirrubinemia (aumento de produção de bilirrubina, um dos pigmentos da bile que é secretada pelo fígado e acumulada na vesícula biliar), hipertensão (pressão alta), pancreatite (inflamação do pâncreas), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue), lesões hepáticas induzidas por drogas e prurido (coceira).

#### • **Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC):**

Os eventos adversos mais frequentemente relatados associados com o uso de nintedanibe no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) incluem diarreia, vômitos e aumento das enzimas do fígado.

- Reações muito comuns (ocorre em mais de 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): neutropenia (redução de um dos tipos de glóbulos brancos que combatem as bactérias) acompanhado ou não de febre, desequilíbrio de íons e fluidos corporais, diminuição de apetite, sangramentos, diarreia, vômito, dor abdominal (dor na barriga), náuseas (enjoo), elevação de enzimas do fígado: alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST) e fosfatase alcalina (FA) sanguínea, mucosite (inflamação de mucosas) incluindo estomatite (inflamação na mucosa da boca), rash (vermelhidão da pele) e neuropatia periférica (lesão de nervo periférico).

- Reações comuns (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento): sepse (infecção generalizada), abscesso (acúmulo localizado de pus em um tecido), neutropenia febril (febre que ocorre quando há redução de um dos tipos de glóbulos brancos que combatem as bactérias), desidratação, hipertensão (pressão alta), tromboembolismo venoso (coágulos nas veias), elevação de gamaglutamiltransferase (uma enzima do fígado), hiperbilirrubinemia (aumento de produção de bilirrubina, um dos pigmentos da bile que é secretada pelo fígado e acumulada na vesícula biliar), trombocitopenia (diminuição do número de plaquetas no sangue), perda de peso e prurido (coceira).

- Reações incomuns (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento): perfuração gastrointestinal (abertura da parede do estômago ou intestino), pancreatite (inflamação do pâncreas) e lesões hepáticas (no fígado) induzidas por drogas.

Consulte também a bula de docetaxel, para reações adversas a este medicamento.

**Atenção:** este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país 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, informe seu médico.

**9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?**

Não há um antídoto específico ou tratamento para a superdose de OFEV. Em caso de superdose, pode ocorrer aumento de enzimas do fígado e sintomas gastrointestinais; o tratamento deve ser interrompido e medidas de suporte geral devem ser iniciadas conforme apropriado.

**Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

MS 1.0367.0173

Farm. Resp.: Ana Carolina Scandura Cardillo – CRF-SP 22440

**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**



20180427/ CM19-00

**Ofev<sup>®</sup>**  
esilato de nintedanibe

**APRESENTAÇÕES**

Cápsulas moles de 100 mg e 150 mg: embalagem com 60 cápsulas.

**USO ORAL****USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

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

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

Cada cápsula contém os excipientes: triglicerídeos de cadeia média, glicerídeos semissintéticos, lecitina de soja, gelatina, glicerol, dióxido de titânio, óxido de ferro vermelho, óxido de ferro amarelo e tinta preta.

**1. INDICAÇÕES**

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

É também indicado em combinação com o docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) localmente avançado, metastático ou recorrente, com histologia de adenocarcinoma, após primeira linha de quimioterapia à base de platina.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

- Fibrose pulmonar idiopática**

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).<sup>1</sup> 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 da Capacidade Vital Forçada (CVF). Os desfechos secundários principais foram a alteração na pontuação total no Questionário Respiratório de Saint George (QRSG) a partir do período basal até 52 semanas e o tempo até 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 150 mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150 mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150 mg 2 vezes ao dia
Número de pacientes analisados	204	309	219	329	423	638
Taxa <sup>1</sup> (erro padrão) de declínio da CVF 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)
Comparador vs placebo						
Diferença <sup>1</sup>		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

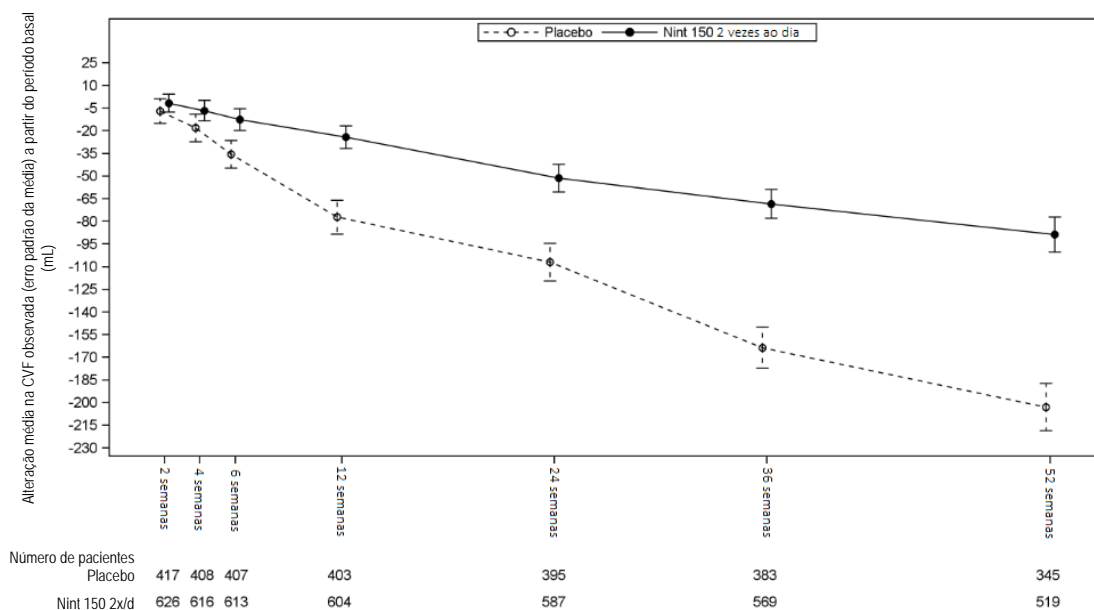
<sup>1</sup>Estimada com base em um modelo de regressão de coeficiente aleatório.



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 desfechos de 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 na Tabela 2 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 150 mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150 mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150 mg 2 vezes ao dia
Número de pacientes analisados	204	309	219	329	423	638
<b>Limiar de 5%</b>						
Número (%) de pacientes que obtiveram resposta na CVF <sup>1</sup>	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparador 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 <sup>2</sup>		0,0010		0,0011		<0,0001
<b>Limiar de 10%</b>						
Número (%) de pacientes que obtiveram resposta na CVF <sup>1</sup>	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparador 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 <sup>2</sup>	0,0007	0,1833	0,0007

<sup>1</sup> Pacientes que obtiveram resposta são aqueles que não apresentaram declínio absoluto superior a 5% ou maior do que 10% da CVF prevista em 52 semanas.

<sup>2</sup> Com base em uma análise de regressão logística.

### Tempo para progressão (≥ 10% de declínio absoluto da CVF prevista ou morte)

Em ambos os estudos INPULSIS, o risco de progressão foi estatisticamente e significativamente reduzido nos pacientes tratados com nintedanibe em comparação com o placebo. Na análise agrupada, a RR foi de 0,60, indicando uma redução de 40% no risco de progressão para os pacientes tratados com nintedanibe em comparação com placebo, veja a Tabela 3.

Tabela 3: Frequência de pacientes com ≥ 10% de declínio absoluto da CVF prevista ou morte ao longo de 52 semanas e tempo de progressão nos estudos INPULSIS-1, INPULSIS-2 e seus dados agrupados – conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 agrupados	
	Placebo	OFEV 150 mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150 mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150 mg 2 vezes ao dia
Número sob risco	204	309	219	329	423	638
Pacientes com eventos, N(%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparador vs placebo <sup>1</sup>						
Valor de p <sup>2</sup>		0,0001		0,0054		<0,0001
Razão de risco <sup>3</sup>		0,53		0,67		0,60
IC de 95%		(0,39, 0,72)		(0,51, 0,89)		(0,49, 0,74)

<sup>1</sup> Com base em dados coletados até 372 dias (52 semanas + 7 dias de margem).

<sup>2</sup> Com base no teste de Log-rank.

<sup>3</sup> Com base em um modelo de regressão de Cox.

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

A pontuação total do Questionário Respiratório de 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 QRSG a partir do período basal em comparação com pacientes que receberam 150 mg 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 até 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 4 mostra os resultados individuais e agrupados dos estudos.

Tabela 4: 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 150 mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150 mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150 mg 2 vezes ao dia
Número 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)
Comparador vs placebo <sup>1</sup>						
Valor de p <sup>2</sup>		0,6728		0,0050		0,0823
Razão de risco <sup>3</sup>		1,15		0,38		0,64
IC de 95%		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

<sup>1</sup> Com base em dados coletados até 372 dias (52 semanas + 7 dias de margem).

<sup>2</sup> Com base no teste de Log-rank.

<sup>3</sup> Com base em um modelo de regressão de Cox.

Todos os eventos adversos de exacerbação aguda de FPI relatados pelos investigadores foram reavaliados por um comitê cego de avaliação. Uma análise de sensibilidade pré-especificada do tempo até o primeiro evento “confirmado” ou “suspeito” de exacerbação aguda adjudicada de FPI foi realizada nos dados agrupados. A frequência de pacientes com pelo menos uma exacerbação adjudicada em 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 confirmada (avaliada utilizando dados agrupados dos 2 estudos) produziu uma razão de risco (RR) 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 intervalo de tempo, 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 RR 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 (ver Tabela 5).

Tabela 5: Todas as causas de mortalidade ao longo de 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 150 mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150 mg 2 vezes ao dia	Placebo	OFEV 150 mg 2 vezes ao dia
Número sob risco	204	309	219	329	423	638
Pacientes com eventos, N(%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparador vs placebo <sup>1</sup>						
Valor de p <sup>2</sup>		0,2880		0,2995		0,1399
Razão de risco <sup>3</sup>		0,63		0,74		0,70
IC de 95%		(0,29, 1,36)		(0,40, 1,35)		(0,43, 1,12)

<sup>1</sup> Com base em dados coletados até 372 dias (52 semanas + 7 dias de margem).

<sup>2</sup> Com base no teste de Log-rank.

<sup>3</sup> Com base em um modelo de regressão de Cox.

### 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.<sup>2</sup>

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 em 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 razão de risco estimada de nintedanibe versus placebo foi de 0,16 (IC de 95% 0,04, 0,71,  $p = 0,0054$ ).

#### **Dados adicionais do estudo INJOURNEY de fase IV com OFEV 150 mg duas vezes ao dia em combinação com pirfenidona:**

O tratamento concomitante com nintedanibe e pirfenidona foi investigado em um estudo exploratório, aberto e randomizado de nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia com pirfenidona (titulada até a dose de 801 mg três vezes ao dia) em comparação com nintedanibe 150 mg duas vezes ao dia isolado em 105 pacientes randomizados por 12 semanas. O desfecho primário foi a porcentagem de pacientes com eventos adversos gastrointestinais entre o período basal e a semana 12. Os eventos adversos gastrointestinais foram frequentes e de acordo com o perfil de segurança já estabelecido para cada componente. Diarreia, náusea e vômito foram os eventos adversos mais frequentes, relatados em 20 (37,7%) versus 16 (31,4%), em 22 (41,5%) versus 6 (11,8%) e em 15 (28,3%) versus 6 (11,8%) pacientes tratados com pirfenidona concomitante ao nintedanibe versus nintedanibe isolado, respectivamente.

A média das variações absolutas (SE) da CVF na semana 12 em relação ao basal foi de -13,3 (17,4) mL em pacientes tratados com nintedanibe e pirfenidona ( $n = 48$ ), em comparação com -40,9 (31,4) mL em pacientes tratados com nintedanibe isolado ( $n = 44$ ).

#### **Efeito no intervalo QT**

As medições de QT/QTc foram registradas e analisadas a partir de um estudo dedicado realizado em pacientes com carcinoma de células renais comparando a monoterapia de nintedanibe versus a monoterapia de sunitinibe.<sup>3</sup> Neste estudo de doses orais únicas de 200 mg de nintedanibe, bem como de doses orais múltiplas de 200 mg duas vezes ao dia de nintedanibe administradas durante 15 dias, não prolongaram o intervalo QTcF.

#### **Estudos pediátricos**

Não foram conduzidos estudos clínicos em crianças e adolescentes.

- **Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)**

#### **Eficácia no estudo pivotal de fase 3 LUME-Lung 1<sup>4</sup>**

A eficácia e a segurança de OFEV foram investigadas em 1.314 pacientes com CPNPC localmente avançado, metastático ou recorrente após uma linha prévia de quimioterapia. O estudo incluiu 658 pacientes (50,1%) com adenocarcinoma, 555 pacientes (42,2%) com carcinoma de células escamosas e 101 pacientes (7,7 %) com outras histologias tumorais.

Os pacientes foram randomizados (1:1) para receber 200 mg de nintedanibe via oral, duas vezes ao dia, em combinação com 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel intravenoso a cada 21 dias ( $n = 655$ ) ou placebo via oral, duas vezes ao dia, em combinação com 75 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel a cada 21 dias ( $n = 659$ ). A randomização foi estratificada de acordo com o status do Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste (ECOG) (0 vs. 1), pré-tratamento com bevacizumabe (sim vs. não), metástase cerebral (sim vs. não) e histologia do tumor (histologia de tumor escamoso vs. não escamoso).

As características dos pacientes foram equilibradas entre os braços de tratamento na população global e nos pacientes com adenocarcinoma. Na população global, 72,7% dos pacientes eram do sexo masculino. A maioria dos pacientes foi não asiática (81,6%), a idade mediana foi de 60 anos, o status de desempenho ECOG basal foi 0 (28,6%) ou 1 (71,3%); um paciente teve um status de desempenho ECOG basal de 2. 5,8% dos pacientes apresentaram metástase cerebral estável na entrada do estudo e 3,8% tiveram tratamento prévio com bevacizumabe.

O estágio da doença foi determinado no momento do diagnóstico usando a Edição 6 ou 7 da União Internacional Contra o Câncer (UICC)/Comitê Conjunto Americano sobre Câncer (AJCC). Na população global, 16,0% dos pacientes tinham doença em estágio <IIIB/IV, 22,4%, tinham doença em estágio IIIB e 61,6% tinham doença em estágio IV. 9,2% dos pacientes entraram no estudo com o estágio da doença localmente recorrente conforme tinham

sido avaliados no período basal. Para os pacientes com tumor de histologia de adenocarcinoma, 15,8% tinham doença em estágio <IIIB/IV, 15,2%, tinham doença em estágio IIIB e 69,0% tinham doença em estágio IV.

5,8% dos pacientes com adenocarcinoma entraram no estudo com o estágio da doença localmente recorrente conforme tinham sido avaliados no período basal. 'Localmente recorrente' foi definido como recorrência local do tumor sem metástase no início do estudo.

O desfecho primário foi a sobrevida livre de progressão (SLP), avaliada por um comitê de revisão independente (CRI), com base na população com intenção de tratar (IDT) e testada por histologia. A sobrevida global (SG) foi o principal desfecho secundário. Outros resultados de eficácia incluíram resposta objetiva, controle da doença, mudança no tamanho do tumor e qualidade de vida relacionada à saúde.

Como mostrado na Tabela 6, a adição de nintedanibe ao docetaxel levou a uma redução estatisticamente significativa no risco de progressão ou morte de 21% para a população global (RR 0,79; IC 95%: 0,68 - 0,92; p= 0,0019) determinado pelo CRI. Esse resultado foi confirmado na análise de SLP de acompanhamento (RR 0,85, IC 95%: 0,75 - 0,96; p = 0,0070) que incluiu todos os eventos coletados no momento da análise final da SG. A análise de sobrevida global na população global não atingiu significância estatística (RR 0,94; IC 95%: 0,83-1,05).

A destacar, as análises pré-planejadas conforme a histologia mostraram diferenças estatisticamente significativas na SG entre os braços de tratamento somente na população com adenocarcinoma.

A adição de nintedanibe ao docetaxel levou a uma redução estatisticamente significativa no risco de progressão ou morte de 23% para a população com adenocarcinoma (RR 0,77; IC 95%: 0,62 - 0,96). De acordo com essas observações, os desfechos relacionados do estudo, tais como controle da doença e mudança no tamanho do tumor mostraram melhorias significativas.

Tabela 6: Resultados de eficácia do estudo LUME-Lung 1 para todos os pacientes e para pacientes com histologia de tumor de adenocarcinoma

	Todos os pacientes		Histologia de tumor de adenocarcinoma	
	OFEV	Placebo	OFEV	Placebo
<b>Sobrevida livre de progressão*</b>	<b>(n = 565)</b>	<b>(n = 569)</b>	<b>(n = 277)</b>	<b>(n = 285)</b>
Número de Mortes ou Progressões, n(%).	339 (60,0)	375 (65,9)	152 (54,9)	180 (63,2)
SLP mediana [meses]	3,4	2,7	4,0	2,8
RR (IC 95%) **	0,79 (0,68, 0,92)		0,77 (0,62, 0,96)	
Teste Log-Rank estratificado valor de p**	0,0019		0,0193	
Controle da doença [%]*	48,5	37,6	60,6	43,9
Razão de probabilidade (IC 95%)+	1,56 (1,23, 1,98)		1,98 (1,41, 2,77)	
valor de p+	0,0002		<0,0001	
Resposta objetiva [%]*	3,4	1,9	4,3	3,5
Razão de probabilidade (IC 95%)+	1,77 (0,85, 3,89)		1,25 (0,53, 3,01)	
valor de p+	0,1283		0,6122	
Média ajustada da melhor % de mudança do tamanho do tumor desde o período basal [%]	-3,93	1,15	-7,38	-0,28
valor de p°	0,0002		0,0002	
<b>Sobrevida Global***</b>	<b>(n= 655)</b>	<b>(n= 659)</b>	<b>(n= 322)</b>	<b>(n=336)</b>
Número de eventos de SG, n (%).	564 (86,1)	557 (84,5)	259 (80,4)	276 (82,1)
SG mediana [meses]	10,1	9,1	12,6	10,3
RR (IC 95%)	0,94 (0,83, 1,05)		0,83 (0,70, 0,99)	
Teste Log-Rank estratificado valor de p*	0,2720		0,0359	

\* Análise primária de SLP baseada em um total de 713 eventos de SLP na população global.

\*\* Estratificada por status de desempenho ECOG basal (0 vs. 1), metástases cerebrais no período basal (sim vs. não) e tratamento prévio com bevacizumabe (sim vs. não) e, na população de todos os pacientes, é adicionalmente estratificada pela histologia do tumor (escamosa vs. não escamosa).

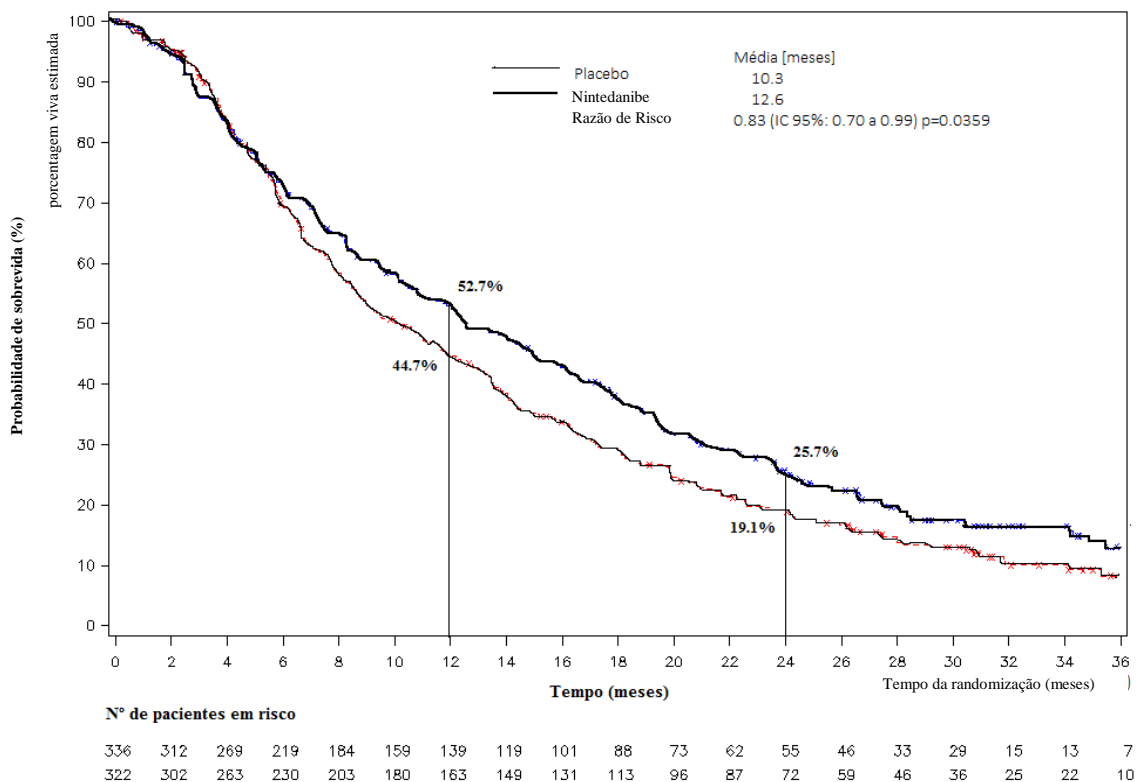
\*\*\* Análise de SG baseada em um total de 1121 mortes na população global.

+ A razão de probabilidade e o valor de p são obtidos por um modelo de regressão logística ajustado para o status de desempenho ECOG basal (0 vs. 1) e, na população de todos os pacientes, é adicionalmente ajustada pela histologia do tumor (escamosa vs. não escamosa).

° Média ajustada da melhor % de mudança desde o período basal e valor de p gerado de um modelo ANOVA ajustando para status de desempenho ECOG basal (0 vs. 1), metástases cerebrais no período basal (sim vs. não) e tratamento prévio com bevacizumabe (sim vs. não). Na população de todos os pacientes, é adicionalmente ajustada pela histologia do tumor (escamosa vs. não escamosa). Um paciente (135301) tem status de desempenho ECOG basal de 2.

Uma melhoria estatisticamente significativa na SG favorecendo o tratamento com nintedanibe associado ao docetaxel foi demonstrada em pacientes com adenocarcinoma, com uma redução de 17% no risco de morte (RR 0,83, p = 0,0359) e uma melhoria na SG mediana de 2,3 meses (10,3 vs. 12,6 meses, Figura 2).

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier da sobrevida global de pacientes com histologia de tumor de adenocarcinoma por grupo de tratamento no estudo LUME-Lung 1



Uma avaliação pré-especificada foi realizada na população de pacientes com adenocarcinoma considerados com um prognóstico de tratamento particularmente ruim, ou seja, pacientes que evoluíram durante ou logo após a terapia de primeira linha antes da entrada no estudo. Essa população incluiu pacientes com adenocarcinoma identificados no período basal que tenham progredido e entrado no estudo a menos de nove meses desde o início da sua terapia de primeira linha. O tratamento desses pacientes com nintedanibe em combinação com docetaxel reduziu o risco de morte em 25%, em comparação com placebo mais docetaxel (RR 0,75, IC 95%: 0,60 - 0,92, p = 0,0073). A SG mediana melhorou em três meses (nintedanibe: 10,9 meses; placebo: 7,9 meses).

Em uma análise post-hoc em pacientes com adenocarcinoma que progrediram e entraram no estudo em  $\geq 9$  meses desde o início de sua terapia de primeira linha, a diferença não alcançou significância estatística (RR para SG: 0,89, IC 95% 0,66 - 1,19).

A proporção de pacientes com adenocarcinoma com estágio < IIIB/IV no momento do diagnóstico foi pequeno e equilibrado entre os braços de tratamento (placebo: 54 pacientes (16,1%); nintedanibe: 50 pacientes, (15,5%)). A RR para esses pacientes para SLP e SG foi de 1,24 (IC 95%: 0,68, 2,28) e 1,09 (IC 95%: 0,70, 1,70),

respectivamente. No entanto, o tamanho da amostra foi pequeno, não houve interação significativa e o IC foi amplo e incluiu a RR para a SG da população total com adenocarcinoma.

#### **Efeito no intervalo QT**

As medições de QT/QTc foram registradas e analisadas a partir de um estudo dedicado realizado em pacientes com carcinoma de células renais comparando a monoterapia de nintedanibe versus a monoterapia de sunitinibe.<sup>3</sup> Neste estudo de doses orais únicas de 200 mg de nintedanibe, bem como de doses orais múltiplas de 200 mg duas vezes ao dia de nintedanibe administradas durante 15 dias, não prolongaram o intervalo QTcF. Entretanto, nenhum estudo QT completo de nintedanibe administrado em combinação com docetaxel foi conduzido.

#### **Estudos pediátricos**

Não foram conduzidos estudos clínicos em crianças e adolescentes.

#### **Referências bibliográficas:**

1. Richeldi L, du Bois MR, Raghu D, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis [supplementary appendix]. *N Engl J Med.* 2014;370: 2071-82.
2. Richeldi L, Costabel U, Selman M, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1079-87.
3. Eisen T, Shparyk Y, Macleod N, et al. Effect of small angiokinase inhibitor nintedanib (BIBF 1120) on QT interval in patients with previously untreated, advanced renal cell cancer in an open-label, phase II study. *Invest New Drugs.* 2013; 31(5): 1283-93.
4. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(2):143-55.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **Farmacodinâmica**

##### **Mecanismo de ação:**

O nintedanibe é uma molécula pequena que age como inibidor triplo de tirosina quinase, incluindo o receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR)  $\alpha$  e  $\beta$ , receptor de fator de crescimento fibroblástico (FGFR) 1-3 e receptor de fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. O nintedanibe liga-se competitivamente ao sítio de ligação de adenosina trifosfato (ATP) desses receptores e bloqueia a sinalização intracelular, o que é crucial para a proliferação, migração e transformação de fibroblastos, que são mecanismos essenciais para a patologia da FPI. O bloqueio da sinalização intracelular também é crucial para a proliferação e sobrevivência de células endoteliais assim como células perivasculares (pericitos e células musculares lisas vasculares). Além disso, nintedanibe inibe as proteínas tirosina quinases semelhantes à Fms (Flt-3), as proteínas tirosina quinases linfócito-específica (Lck), as quinases Lync e as proteínas tirosina quinases proto-oncogene (Src).

##### **Efeitos farmacodinâmicos:**

- **Tratamento da fibrose pulmonar idiopática:** a ativação das cascatas de sinalização de FGFR e PDGFR está criticamente envolvida na proliferação e migração de fibroblastos/miofibroblastos pulmonares, células características na patologia de fibrose pulmonar idiopática. O impacto potencial da inibição de VEGFR na patologia da FPI ainda não está completamente elucidado. No âmbito 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 dos receptores. In vitro, os receptores alvos 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- $\beta$ 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 $\beta$  e 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.

- **Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC):** a angiogênese tumoral é uma característica essencial, contribuindo para o crescimento do tumor, progressão e formação de metástase. É predominantemente desencadeada pela liberação de fatores pró-angiogênicos secretados pela célula tumoral (ou seja, VEGF e bFGF) para atrair células endoteliais hospedeiras, assim como células perivasculares, para facilitar o fornecimento de oxigênio e nutrientes pelo sistema vascular do hospedeiro. Em modelos pré-clínicos de doença, o nintedanibe, como agente único, interferiu efetivamente na formação e manutenção do sistema vascular do tumor resultando em uma inibição do crescimento e estase do tumor. Particularmente, o tratamento dos xenoenxertos do tumor com nintedanibe levou a uma rápida redução na densidade de microvasos tumorais, na cobertura dos pericitos dos vasos e na perfusão do tumor.

As avaliações de imagem por ressonância magnética de contraste dinâmico aumentado (DCE-MRI) mostraram um efeito antiangiogênico de nintedanibe em humanos. Isto não foi claramente dependente da dose, porém a maioria das respostas foi observada em doses  $\geq 200$  mg. A regressão logística revelou uma associação estatisticamente relevante do efeito antiangiogênico à exposição ao nintedanibe. Os efeitos de DCE-MRI foram observados 24-48 h após a primeira ingestão do medicamento e foram preservados ou até mesmo aumentados após o tratamento contínuo durante várias semanas. Nenhuma correlação da resposta de DCE-MRI e subsequente redução clinicamente significativa no tamanho da lesão alvo foi encontrada, porém a resposta de DCE-MRI foi associada com a estabilização da doença.

### 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  $C_{\text{máx}}$  e 1,38 vezes para  $ASC_{\tau}$ . As concentrações mínimas de nintedanibe permaneceram estáveis por mais de um ano.

- **Absorção:** o nintedanibe atingiu concentrações plasmáticas máximas em aproximadamente 2-4 horas após a administração oral de cápsulas gelatinosas moles sob condições de alimentação (intervalo de 0,5-8 horas). 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 ( $t_{\text{máx}}$  mediano em jejum: 2,00 horas; alimentado: 3,98 horas).

- **Distribuição:** o nintedanibe segue uma cinética com disposição ao menos bifásica. Após infusão intravenosa, foi observado um grande volume de distribuição ( $V_{\text{ss}}$ : 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. O 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. O 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 pode 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.



Em experimentos in vivo pré-clínicos para a indicação de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), o BIBF 1202 não mostrou eficácia, apesar de sua atividade nos receptores alvo da substância.

- **Eliminação:** a depuração plasmática total após infusão intravenosa foi elevada (CL: 1390 mL/min, 28,8% gCV). A excreção urinária da substância ativa inalterada dentro de 48 horas 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 [<sup>14</sup>C]-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:**

- **Tratamento da fibrose pulmonar idiopática:** as análises de exposição-resposta indicaram uma relação  $E_{\text{máx}}$  similar entre a exposição no intervalo observado na fase II e III e a taxa anual de declínio da CVF com uma  $EC_{50}$  de cerca de 3-5 ng/mL (erro padrão relativo: 54-67%). Com respeito à segurança, parece haver uma fraca relação entre a exposição plasmática de nintedanibe e elevações de ALT e/ou AST. A dose real administrada poderia ser o melhor indicador para o risco de desenvolver diarreia de qualquer intensidade, mesmo que a exposição plasmática, como fator determinante de risco, não pudesse ser descartada.

- **Tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC):** Em análises exploratórias de eventos adversos farmacocinéticos, a maior exposição ao nintedanibe tende a ser associada a elevações de enzimas hepáticas, mas não a reações adversas gastrointestinais.

Análises de eficácia farmacocinética não foram realizadas para desfechos clínicos. A regressão logística revelou uma associação estatisticamente significativa entre a exposição ao nintedanibe e a resposta de DCE-MRI.

- **Fatores intrínsecos e extrínsecos; populações especiais:** as propriedades farmacocinéticas de nintedanibe foram semelhantes em voluntários saudáveis, pacientes com FPI (fibrose pulmonar idiopática) e pacientes com câncer. Com base nos resultados de uma análise farmacocinética populacional (PopPK) e em 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), metástases no fígado, classificação de desempenho ECOG, consumo de álcool ou genótipo de glicoproteína-P (P-gp). As análises farmacocinéticas populacionais (PopPK) indicaram efeitos moderados na exposição ao nintedanibe dependendo da idade, peso corporal e raça (ver abaixo). Com base na variabilidade interindividual elevada de exposição observada nos ensaios clínicos, estes efeitos são considerados não clinicamente relevantes.

- **Idade:** a exposição ao nintedanibe aumentou linearmente com a idade. A  $ASC_{\tau,ss}$  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.

- **Peso corporal:** foi observada uma correlação inversa entre peso corporal e exposição ao nintedanibe. A  $ASC_{\tau,ss}$  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.

- **Raça:** a exposição média da população ao nintedanibe foi 33-50% maior em chineses, taiwaneses e pacientes indianos e 16% maior em pacientes japoneses, enquanto foi 16-22% menor em coreanos, em comparação com caucasianos (corrigido pelo peso corporal).

Os dados de indivíduos negros foram muito limitados, mas mantiveram-se na mesma faixa dos pacientes caucasianos.

- **Insuficiência hepática:** em um estudo dedicado de fase I de dose única e comparado com indivíduos saudáveis, a exposição ao nintedanibe com base na  $C_{\text{máx}}$  e  $ASC$  foi 2,2 vezes maior em voluntários com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A; IC de 90% 1,3-3,7 para  $C_{\text{máx}}$  e 1,2-3,8 para a  $ASC$ , respectivamente). Em voluntários com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B), a exposição foi 7,6 vezes maior com base na  $C_{\text{máx}}$  (IC de 90% 4,4-

13,2) e 8,7 vezes maior (IC de 90% 5,7-13,1) com base na ASC, respectivamente, em comparação com voluntários saudáveis. Pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) não foram estudados.

- **Tratamento concomitante com pirfenidona:**

- **Tratamento da fibrose pulmonar idiopática:** em um estudo dedicado de farmacocinética, o tratamento concomitante com nintedanibe e pirfenidona foi avaliado em pacientes com FPI. O Grupo 1 recebeu uma dose única de 150 mg de nintedanibe antes e após a titulação até 801 mg de pirfenidona três vezes ao dia em estado de equilíbrio. O Grupo 2 recebeu tratamento no estado de equilíbrio de 801 mg de pirfenidona três vezes ao dia e teve um perfil farmacocinético realizado antes e após pelo menos 7 dias de co-tratamento com 150 mg de nintedanibe duas vezes ao dia. No grupo 1, os índices ajustados das médias geométricas (intervalo de confiança de 90% (IC)) foram 93% (57% - 151%) e 96% (70% - 131%) para  $C_{max}$  e  $AUC_{0-tz}$  de nintedanibe, respectivamente (n = 12). No grupo 2, os índices ajustados das médias geométricas (90% IC) foram 97% (86% - 110%) e 95% (86% - 106%) para  $C_{max, ss}$  e  $AUC_{\tau, ss}$  de pirfenidona, respectivamente (n = 12).

Com base nesses resultados, não há evidências de uma interação farmacocinética relevante entre nintedanibe e pirfenidona, quando administrados em combinação.

#### 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.

Pacientes utilizando OFEV para tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC): para contraindicações do docetaxel, consulte a bula de docetaxel.

**OFEV está classificado na categoria D de risco 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

- **Fibrose pulmonar idiopática:**

**Diarreia:** nos estudos INPULSIS, a diarreia foi o evento gastrointestinal mais frequente, relatado em 62,4% dos pacientes tratados com OFEV versus 18,4% dos pacientes tratados 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 redução de dose em 10,7% dos pacientes e 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 interrupção do tratamento. O tratamento com OFEV pode ser reiniciado com a dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia) ou com a dose completa (150 mg duas vezes ao dia). Em casos de diarreia severa persistente mesmo com tratamento sintomático, o tratamento com OFEV deve ser descontinuado.

**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. O tratamento pode ser reiniciado com a dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia) ou com a dose completa (150 mg duas vezes ao dia). Em casos de sintomas severos persistentes o tratamento com OFEV deve ser descontinuado.

Diarreia e vômitos podem levar à desidratação com ou sem distúrbios eletrolíticos, a qual pode evoluir para prejuízo da função renal.

**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 para estes pacientes. Com base no aumento da exposição, o risco de eventos adversos pode ser aumentado em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A). Pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) devem ser tratados com uma dose reduzida de OFEV (vide Posologia).

Casos de lesões hepáticas induzidas por droga foram observados no tratamento com nintedanibe. No período pós-comercialização, casos graves e não graves de lesões hepáticas induzidas por droga foram reportados, incluindo lesão hepática grave com desfecho fatal. A maioria dos eventos hepáticos ocorreu durante os primeiros 3 meses de tratamento. **Portanto, os níveis de transaminases hepáticas e bilirrubina devem ser investigados ao iniciar o tratamento com OFEV, em intervalos regulares durante os três primeiros meses de tratamento e periodicamente após esta fase (por exemplo, a cada visita do paciente) ou quando clinicamente indicado.**

Elevações das enzimas hepáticas (ALT, AST, FA, gama-glutamyltransferase (GGT)) e bilirrubina foram reversíveis na maioria dos casos com a redução de dose ou interrupção do tratamento. Se forem mensuradas elevações de transaminase (AST ou ALT) >3 vezes o LSN, recomenda-se a redução de dose ou a interrupção da terapia com OFEV e o paciente deve ser rigorosamente monitorado. Assim que as transaminases voltarem aos valores basais, o tratamento com OFEV pode ser retomado à dose completa (150 mg duas vezes ao dia) ou ser reintroduzido com a dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia) a qual pode ser subsequentemente aumentada até a dose completa (vide 8. Posologia e Modo de Usar). Se qualquer elevação nos testes hepáticos estiver associada com sinais ou sintomas clínicos de danos hepáticos, por exemplo, icterícia, o tratamento com OFEV deve ser permanentemente descontinuado. Causas alternativas de elevações nas enzimas hepáticas devem ser investigadas.

Pacientes com baixo peso corporal (<65 kg), asiáticos e pacientes do sexo feminino têm risco maior de elevação das enzimas hepáticas.

A exposição ao nintedanibe aumentou linearmente com a idade do paciente, o que também pode resultar em maior risco de desenvolver elevações das enzimas hepáticas (vide Farmacocinética). Recomenda-se um acompanhamento próximo de pacientes com estes fatores de risco.

**Hemorragia:** a inibição de VEGFR pode estar associada a um risco aumentado de hemorragia. Nos estudos INPULSIS com OFEV, 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. No período pós-comercialização foram observados casos de sangramentos graves e não graves, sendo que alguns destes foram fatais.

**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 cuidado. 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 perfurações gastrointestinais. Casos de perfurações gastrointestinais, alguns dos quais foram fatais, foram relatados no período pós-comercialização. Cuidados particulares devem ser tomados quando se tratam pacientes que passaram por cirurgia abdominal prévia, têm histórico recente de perfuração de órgão oco, histórico prévio de úlcera péptica, doença diverticular ou recebendo concomitantemente corticosteroides ou anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs). Portanto, OFEV somente deve ser iniciado pelo menos 4 semanas após a cirurgia maior, incluindo cirurgia abdominal. A terapia com OFEV deve ser permanentemente descontinuada em pacientes que desenvolvem perfuração gastrointestinal.

**Complicações na cicatrização de feridas:** com base no mecanismo de ação, nintedanibe pode afetar a cicatrização de feridas. Não foi observado aumento na frequência de comprometimento da cicatrização de feridas nos estudos clínicos. Não foram realizados estudos dedicados para investigar o efeito de nintedanibe na cicatrização de feridas.

Portanto, o tratamento com OFEV só deve ser iniciado ou – em caso de interrupção peri-operatória – retomado com base na avaliação clínica da cicatrização adequada da ferida.

- **Câncer de Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC):**

**Diarreia:** foi o evento gastrointestinal mais frequentemente relatado e apareceu em estreita relação temporal com a administração de docetaxel. No estudo clínico LUME-Lung 1, a maioria dos pacientes teve diarreia leve a moderada. 6,3% dos pacientes teve diarreia de grau  $\geq 3$  no tratamento combinado em comparação a 3,6% dos tratados somente com docetaxel. A diarreia deve ser tratada aos primeiros sinais com hidratação adequada e medicamentos antidiarreicos, por exemplo, loperamida, e pode requerer interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapia com OFEV.

**Náusea e vômito:** foram eventos adversos gastrointestinais frequentemente relatados. Na maioria dos pacientes com náuseas e vômitos, o evento foi de intensidade leve a moderada. Se os sintomas persistirem apesar de cuidados de suporte adequados (incluindo terapia antiemética), pode ser necessária redução de dose, interrupção do tratamento ou descontinuação da terapia com OFEV.

Diarreia e vômitos podem levar à desidratação com ou sem distúrbios eletrolíticos, a qual pode evoluir para prejuízo da função renal. No caso de desidratação, é necessária a administração de líquidos e de eletrólitos. Os níveis plasmáticos de eletrólitos devem ser monitorados se ocorrerem eventos adversos gastrointestinais relevantes.

**Neutropenia e sepse:** uma maior frequência de neutropenia do CTCAE de grau  $> 3$  foi observada em pacientes tratados com OFEV em combinação com docetaxel, em comparação ao tratamento somente com docetaxel. Complicações posteriores, como sepse ou neutropenia febril foram observadas.

Os hemogramas devem ser monitorados durante a terapia, em particular durante o tratamento em combinação com docetaxel. Monitoramento frequente do hemograma completo deve ser realizado no início de cada ciclo de tratamento e próximo ao nadir para os pacientes que recebem tratamento com nintedanibe em combinação com docetaxel, e como indicado clinicamente, após a administração do último ciclo combinado.

**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 para estes pacientes. Com base no aumento da exposição, o risco de eventos adversos pode ser aumentado em pacientes com insuficiência hepática leve (Child Pugh A). Casos de lesões hepáticas induzidas por droga foram observados no tratamento com nintedanibe. No período pós-comercialização, lesão hepática grave com desfecho fatal foi reportada. Elevações das enzimas hepáticas (ALT, AST, FA (fosfatase alcalina), gama-glutamiltransferase (GGT)) e bilirrubina foram reversíveis na maioria dos casos após redução da dose ou interrupção do tratamento. **Os níveis de transaminase, FA e bilirrubina devem ser investigados ao iniciar o tratamento de combinação de OFEV e docetaxel. Os valores devem ser monitorados conforme clinicamente indicado ou periodicamente durante o tratamento, ou seja, na fase de combinação com o docetaxel no início de cada ciclo de tratamento e mensalmente no caso de OFEV continuar como monoterapia após a descontinuação do docetaxel.** Se elevações relevantes de enzimas hepáticas forem detectadas, pode ser necessária a interrupção, redução da dose ou a descontinuação definitiva da terapia com OFEV. Devem ser investigadas causas alternativas de elevação das enzimas hepáticas e ações respectivas devem ser tomadas, se necessário. Em caso de alterações específicas nos níveis das enzimas hepáticas (AST/ALT  $> 3$  vezes LSN (limite superior normal) em conjunto com bilirrubina  $\geq 2$  vezes LSN e FA  $< 2$  vezes LSN), o tratamento com OFEV deve ser interrompido. A menos que haja uma causa alternativa estabelecida para a alteração, OFEV deve ser interrompido permanentemente. Mulheres e pacientes asiáticos têm maior risco de elevação das enzimas hepáticas com o tratamento. A exposição ao nintedanibe aumentou linearmente com a idade do paciente e foi inversamente correlacionada com o peso. Assim, maior idade e menor peso podem resultar em maior risco de desenvolver elevações das enzimas hepáticas (vide Farmacocinética). Recomenda-se um acompanhamento próximo de pacientes com estes fatores de risco.

**Hemorragia:** a inibição de VEGFR pode estar associada a um risco aumentado de hemorragia. No estudo clínico (LUME-Lung 1) com OFEV a frequência de sangramento em ambos os braços de tratamento foi comparável. Epistaxe leve a moderada representou o evento mais frequente de sangramento. Não houve desequilíbrios na ocorrência de hemorragias respiratórias ou fatais entre os pacientes que usaram OFEV ou o esquema de comparação e nenhum sangramento intracerebral foi relatado. A maioria dos eventos hemorrágicos fatais foi associada ao próprio tumor.

No período pós-comercialização, foram observados casos de sangramentos não graves e graves, alguns destes fatais. Em pacientes com casos de sangramento graus 3/4, os benefícios e riscos de continuar o tratamento com OFEV devem ser cuidadosamente avaliados e a descontinuação de OFEV pode ser considerada. Se o tratamento com OFEV for retomado, recomenda-se uma dose diária reduzida (vide Posologia). Pacientes com sangramento pulmonar recente (> 2,5 mL de sangue vermelho), bem como pacientes com tumores localizados centralmente com evidência radiográfica de invasão local de grandes vasos sanguíneos ou evidência radiográfica de tumores cavitários ou necrosados, foram excluídos dos estudos clínicos. Portanto, não é recomendado o tratamento desses pacientes com OFEV.

- **Metástase cerebral estável:** não foi observado aumento da frequência de hemorragia cerebral em pacientes com metástases cerebrais adequadamente pré-tratadas que estavam estáveis por  $\geq 4$  semanas antes do início do tratamento com OFEV. No entanto, esses pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto a sinais e sintomas de hemorragia cerebral.

- **Metástase cerebral ativa:** os pacientes com metástase cerebral ativa foram excluídos dos estudos clínicos e não são recomendados para o tratamento com OFEV.

- **Anticoagulação terapêutica:** não existem dados disponíveis para pacientes com predisposição hereditária para hemorragias ou para pacientes que receberam uma dose completa do tratamento anticoagulante antes do início do tratamento com OFEV. Em pacientes recebendo terapia crônica de baixa dose com heparinas de baixo peso molecular ou ácido acetilsalicílico, não foi observado aumento da frequência de sangramento. Os pacientes que desenvolveram eventos tromboembólicos durante o tratamento e que necessitaram de tratamento anticoagulante foram autorizados a continuar com OFEV e não apresentaram um aumento da frequência de eventos hemorrágicos. Os pacientes que tomam anticoagulantes concomitantemente, como a varfarina ou femprocumona, devem ser monitorados regularmente quanto a alterações no tempo de protrombina, INR, ou episódios clínicos de sangramento.

**Eventos tromboembólicos arteriais:** a frequência de eventos tromboembólicos arteriais foi comparável entre os dois braços de tratamento no estudo 1199.13 (LUME-Lung 1) de fase 3. Os pacientes com história recente de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral foram excluídos deste estudo. No entanto, um aumento da frequência de eventos tromboembólicos arteriais foi observado em pacientes com fibrose pulmonar idiopática (FPI) quando tratados com nintedanibe em monoterapia. Tratar pacientes com maior risco cardiovascular, incluindo doença arterial coronária conhecida, requer cuidado. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que desenvolvam sinais ou sintomas de isquemia miocárdica aguda.

**Tromboembolismo venoso:** pacientes tratados com OFEV têm um maior risco de tromboembolismo venoso, incluindo trombose venosa profunda. Os pacientes devem ser rigorosamente monitorados quanto a eventos tromboembólicos. OFEV deve ser descontinuado em pacientes com reações tromboembólicas venosas de ameaça à vida.

**Perfurações gastrointestinais:** a frequência de perfuração gastrointestinal foi comparável entre os braços de tratamento do estudo LUME-Lung 1. Devido ao mecanismo de ação de nintedanibe, os pacientes podem ter um risco maior de perfuração gastrointestinal. Casos de perfurações gastrointestinais, alguns dos quais foram fatais, foram relatados no período pós-comercialização. Cuidados particulares devem ser tomados quando se tratam pacientes que passaram por cirurgia abdominal prévia ou têm histórico recente de perfuração de órgão oco. Portanto, OFEV somente deve ser iniciado pelo menos 4 semanas após a cirurgia maior, incluindo cirurgias abdominais. A terapia com OFEV deve ser permanentemente descontinuada em pacientes que desenvolverem perfuração gastrointestinal.

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

**Populações especiais:** No estudo 1199.13 (LUME-Lung 1), houve uma maior frequência de eventos adversos graves em pacientes com peso corporal inferior a 50 kg em comparação a pacientes com peso  $\geq 50$  kg, quando tratados com nintedanibe e docetaxel. No entanto, o número de pacientes com um peso corporal inferior a 50 kg foi pequeno. Acompanhamento rigoroso é recomendado para pacientes com peso < 50 kg.

- **Lecitina de soja:** OFEV cápsulas moles contém lecitina de soja. O medicamento não deve ser utilizado no caso

de alergia ao amendoim ou à soja.

- **Efeitos sobre capacidade de dirigir e operar máquinas**

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. Dos estudos de toxicidade subcrônica e crônica, não há evidências que a fertilidade de fêmeas de ratos seja prejudicada a um nível de exposição sistêmica comparável com a máxima dose humana recomendada (MDHR) de 150 mg duas vezes ao dia (tratamento da fibrose pulmonar idiopática) ou de 200 mg duas vezes ao dia (tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)). O nintedanibe reduziu a fertilidade das fêmeas de ratos em níveis de exposição aproximadamente 3 vezes a máxima dose humana recomendada (MDHR) (em uma base de ASC 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 MDHR (em uma base de ASC 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 MDHR (em uma base de ASC com uma dose oral de 100 mg/kg/dia).

Mulheres em idade fértil recebendo tratamento com OFEV devem ser aconselhadas a utilizar métodos anticoncepcionais adequados durante e 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 deste medicamento. 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 máxima dose humana recomendada (MDHR) em adultos (em uma base de ASC 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 prenhas foram expostas num nível inferior a MDHR (em uma base de ASC 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 realizem 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 com OFEV. 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 o risco para os recém-nascidos/bebês. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com OFEV.

Para informações sobre fertilidade, gravidez e lactação de docetaxel, consulte as informações na bula de docetaxel.

**OFEV está classificado na categoria D de risco 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

O nintedanibe é um substrato da glicoproteína-P (P-gp). O nintedanibe demonstrou não ser um substrato ou inibidor de OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ou MRP-2 in vitro. O 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:** co-administração de inibidores potentes da P-gp (por exemplo, cetoconazol ou eritromicina) pode aumentar a exposição ao nintedanibe. Nesses casos, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados

quanto à tolerabilidade de nintedanibe. O manejo de eventos adversos pode requerer interrupção, redução da dose ou descontinuação da terapia com OFEV (vide 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 ASC e em 1,83 vezes com base na  $C_{máx}$ .

**Indutores da P-gp:** indutores potentes da P-gp (por exemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína e hipérico (erva-de-são-jão)) 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 ASC e em 60,3% com base na  $C_{máx}$ .

**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. O 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.

**Outros medicamentos:** a coadministração de nintedanibe com docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) no tratamento do câncer de pulmão não pequenas células não alterou a farmacocinética de nenhum dos medicamentos a um ponto relevante. 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 proteger da umidade. O prazo de validade de OFEV é de 36 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.**

- **Fibrose pulmonar idiopática**

O tratamento da FPI 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, administrada em intervalos de 12 horas.

**Ajustes de dose:** além do tratamento sintomático, se for o caso, o manejo dos eventos adversos de OFEV pode incluir a redução da dose e a interrupção temporária até que a reação adversa específica tenha se solucionado a níveis que permitam a continuação da terapia. O tratamento com OFEV pode ser reiniciado com a dose completa (150 mg duas vezes ao dia) ou com 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 casos de interrupções devido a elevação de transaminases (AST ou ALT) > 3 vezes o limite superior de normalidade (LSN), assim que as transaminases voltarem aos valores basais, o tratamento com OFEV pode ser reintroduzido com uma dose reduzida (100 mg duas vezes ao dia), a qual subsequentemente pode ser aumentada para a dose completa (150 mg duas vezes ao dia).

**Esquecimento de dose:** se uma dose for esquecida, esta deve ser administrada no próximo horário programado da dose recomendada. Se uma dose for esquecida, o paciente não deve receber uma dose adicional. Não se deve exceder a dose diária máxima recomendada de 300 mg.

- **Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC)**

O tratamento do câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) com OFEV deve ser iniciado e supervisionado por um médico com experiência no uso de terapias anticâncer.

Para posologia, método de administração e modificações de dose de docetaxel, consulte a bula do docetaxel.

A dose recomendada de OFEV é de 200 mg duas vezes ao dia administrados em intervalos de aproximadamente 12 horas, nos dias 2 a 21 de um ciclo de tratamento padrão de 21 dias com docetaxel.

OFEV não deve ser tomado no mesmo dia da administração de quimioterapia com docetaxel (= dia 1).

Os pacientes podem continuar o tratamento com OFEV após a descontinuação do docetaxel, enquanto se observar benefício clínico ou até ocorrer toxicidade inaceitável.

**Ajustes de dose:** como medida inicial para o manejo das reações adversas, o tratamento com OFEV deve ser interrompido temporariamente até que a reação adversa específica tenha sido solucionada a níveis que permitam a continuação da terapia (grau 1 ou basal). O tratamento com OFEV pode ser reiniciado com uma dose reduzida. São recomendados ajustes da dose em etapas de 100 mg por dia (ou seja, uma redução de 50 mg por dose) com base na segurança e tolerabilidade individual como descritos na Tabela 7 e Tabela 8.

No caso das reações adversas ainda persistirem, ou seja, se um paciente não tolerar 100 mg duas vezes por dia, o tratamento com OFEV deve ser permanentemente descontinuado.

Em casos de elevações específicas de aspartato aminotransferase (AST)/alanina aminotransferase (ALT) a valores > 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) em conjunto com aumento de bilirrubina total  $\geq 2$  vezes o LSN e de fosfatase alcalina (FA) < 2 vezes o LSN (ver Tabela 8) o tratamento com OFEV deve ser interrompido. A menos que haja uma causa alternativa estabelecida, OFEV deve ser permanentemente descontinuado (vide Advertências e Precauções).

Tabela 7: Ajustes de dose recomendados para OFEV, em casos de diarreia, vômitos e outras reações adversas hematológicas e não hematológicas, exceto elevações de enzimas hepáticas (ver Tabela 8).

Reação Adversa - CTCEA*	Ajuste de dose
Diarreia igual a grau dois por mais de sete dias consecutivos, apesar do tratamento antidiarreico** <b>OU</b> Diarreia $\geq$ grau 3 apesar do tratamento antidiarreico**	Após a interrupção do tratamento e recuperação ao basal ou grau 1, a redução de dose de 200 mg duas vezes ao dia para 150 mg duas vezes por dia e - se uma segunda redução de dose for considerada necessária - de 150 mg duas vezes ao dia para 100 mg duas vezes por dia.
Vômitos** $\geq$ grau 2 <b>E/OU</b> Náusea $\geq$ grau 3 apesar do tratamento antiemético**	
Outra reação adversa não hematológica ou hematológica $\geq$ grau 3	

\* CTCEA: Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos

\*\* vide 5. Advertências e Precauções.



Tabela 8: Ajustes de dose recomendados para OFEV em casos de elevações de AST e/ou ALT e bilirrubina

<b>Elevações de AST/ALT e bilirrubina</b>	<b>Ajuste de dose</b>
Elevações de valores de AST e/ou ALT a $> 2,5 \times$ LSN em conjunto com elevação de bilirrubina total a $\geq 1,5 \times$ LSN <b>OU</b> Elevações de valores de AST e/ou ALT a $> 5 \times$ LSN	Após a interrupção do tratamento e a recuperação dos valores das transaminases a $\leq 2,5 \times$ LSN em conjunto com bilirrubina ao normal, a redução de dose de 200 mg duas vezes ao dia para 150 mg duas vezes por dia e - se uma segunda redução de dose for considerada necessária - de 150 mg duas vezes ao dia para 100 mg duas vezes por dia.
Elevações de valores de AST e/ou ALT a $> 3 \times$ LSN em conjunto com um aumento de bilirrubina total a $\geq 2 \times$ LSN e FA $< 2 \times$ LSN	A menos que haja uma causa alternativa estabelecida, OFEV deve ser permanentemente descontinuado.

AST: aspartato aminotransferase; ALT: alanina aminotransferase.

FA: fosfatase alcalina; LSN: limite superior da normalidade

**Esquecimento de dose:** se uma dose for esquecida, esta deve ser administrada no próximo horário programado da dose recomendada. Se uma dose for esquecida, o paciente não deve receber uma dose adicional. Não se deve exceder a dose diária máxima recomendada de 400 mg.

- **Populações especiais - informações referentes a todas as indicações de OFEV**

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

**Idosos ( $\geq 65$  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 inicial com base na idade do paciente.

**Raça:** com base na análise farmacocinética (FC) populacional, a princípio, nenhum ajuste de dose de OFEV é necessário. Dados de segurança para pacientes negros são limitados.

**Peso corporal:** com base na análise farmacocinética (FC) populacional, a princípio, nenhum ajuste de dose de OFEV é necessário.

**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, a eficácia e a farmacocinética de nintedanibe não foram estudadas em pacientes com insuficiência renal grave ( $< 30$  mL/min de CrCL).

**Insuficiência hepática:** o nintedanibe é predominantemente eliminado por excreção biliar/fecal ( $> 90\%$ ). A exposição aumentou em pacientes com insuficiência hepática (Child-Pugh A, Child-Pugh B) (vide Farmacocinética). Não é necessário ajuste da dose inicial em pacientes com insuficiência hepática leve com base em dados clínicos (Child-Pugh A) para tratamento de câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC).

Para os pacientes em tratamento da fibrose pulmonar idiopática, a dose recomendada de OFEV em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) é de 100 mg duas vezes ao dia, administrada em intervalos de aproximadamente 12 horas. A interrupção ou descontinuação do tratamento em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A) deve ser considerada para o manejo de reações adversas.

A segurança e a eficácia de nintedanibe não foram investigadas em pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) e grave (Child-Pugh C); portanto, OFEV não é recomendado nestes pacientes.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

### Resumo do perfil de segurança

- **Tratamento da fibrose pulmonar idiopática:**

O nintedanibe foi estudado em estudos clínicos com 1.529 pacientes com 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) e em dados observados durante o período pós-comercialização.

**Os eventos adversos mais frequentemente relatados associados ao uso de nintedanibe incluíram 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 5. Advertências e Precauções.

Tabela 9: Reações adversas

<b>Frequência</b>	<b>Reações Adversas</b>
<b>Reações muito comuns</b> ( $\geq 1/10$ )	diarreia náuseas dor abdominal aumento de enzimas hepáticas
<b>Reações comuns</b> ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )	vômitos aumento de alanina aminotransferase (ALT) aumento de aspartato aminotransferase (AST) aumento de gama glutamiltransferase (GGT) diminuição de apetite perda de peso sangramento <sup>1,2</sup> rash
<b>Reações incomuns</b> ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )	aumento de fosfatase alcalina (FA) sanguínea hiperbilirrubinemia hipertensão pancreatite trombocitopenia lesões hepáticas induzidas por droga prurido

<sup>1</sup> o termo representa um grupo de eventos que descreve um conceito médico abrangente ao invés de uma única condição ou termo MedDRA.

<sup>2</sup> sangramentos graves e não graves, sendo alguns destes fatais, foram observados no período pós-comercialização.

- **Tratamento do Câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC):**

Os dados de segurança fornecidos a seguir são baseados no estudo pivotal 1199.13 (LUME-Lung 1) de fase 3 global, duplo-cego, randomizado comparando o tratamento com nintedanibe associado ao docetaxel contra placebo associado ao docetaxel em pacientes com CPNPC localmente avançado, ou metastático ou recorrente após a quimioterapia de primeira linha e em dados observados durante o período pós-comercialização. **As reações adversas mais frequentemente relatadas específicas para nintedanibe foram diarreia, aumento dos valores das enzimas hepáticas (ALT e AST) e vômitos.**

Para o manejo de reações adversas específicas, consulte o item 5. Advertências e Precauções.

Tabela 10: Reações adversas

<b>Frequência</b>	<b>Reações Adversas</b>
<b>Reações muito comuns</b> ( $\geq 1/10$ )	neutropenia <sup>1</sup> (inclui neutropenia febril) desequilíbrio eletrolítico diminuição de apetite sangramentos <sup>2</sup> diarreia vômito dor abdominal náuseas aumento de alanina aminotransferase (ALT) aumento de aspartato aminotransferase (AST) aumento de fosfatase alcalina (FA) sanguínea mucosite <sup>1</sup> (inclui estomatite) rash neuropatia periférica <sup>1</sup>
<b>Reações comuns</b> ( $\geq 1/100$ e $< 1/10$ )	seps <sup>1</sup> abscesso neutropenia febril <sup>1</sup> desidratação hipertensão tromboembolismo venoso aumento de gamaglutamiltransferase (GGT) hiperbilirrubinemia trombocitopenia perda de peso prurido
<b>Reações incomuns</b> ( $\geq 1/1.000$ e $< 1/100$ )	perfuração gastrointestinal <sup>2</sup> pancreatite <sup>3</sup> lesões hepáticas induzidas por droga

<sup>1</sup> Consulte também a bula de docetaxel<sup>2</sup> A frequência não foi aumentada em pacientes tratados com nintedanibe e docetaxel quando comparada a placebo e docetaxel.<sup>3</sup> Eventos de pancreatite foram relatados em pacientes tratados para fibrose pulmonar idiopática (FPI) e CPNPC. A maioria dos destes eventos foram relatados em pacientes tratados para FPI.

**Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país 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 –de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, 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 1 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 foram 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 (estudo relacionado à fibrose pulmonar idiopática), 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 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.: Ana Carolina Scandura Cardillo – CRF-SP 22440

**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**



20180427/ CM19-00