

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ofev 100 mg capsules molles

Ofev 150 mg capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Une capsule contient 100 mg de nintédanib (sous forme d'ésilate)

Une capsule contient 150 mg de nintédanib (sous forme d'ésilate)

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque capsule contient 1,2 mg de lécithine de soja.

Chaque capsule contient 1,8 mg de lécithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle (capsule).

Les capsules Ofev 100 mg sont des capsules molles de gélatine, de couleur pêche, opaques et oblongues portant sur une face, imprimés en noir, le logo des laboratoires Boehringer Ingelheim et le chiffre « 100 ».

Les capsules Ofev 150 mg sont des capsules molles de gélatine, de couleur marron, opaques et oblongues portant sur une face, imprimés en noir, le logo des laboratoires Boehringer Ingelheim et le chiffre « 150 ».

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Ofev est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Ofev doit être instauré par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Posologie

La dose recommandée de nintédanib est de 150 mg deux fois par jour, administrée à environ 12 heures d'intervalle.

La dose de 100 mg deux fois par jour est destinée uniquement aux patients qui ne tolèrent pas la dose de 150 mg deux fois par jour.

En cas d'oubli d'une prise, le traitement sera poursuivi aux heures et doses habituelles, sans administrer de dose supplémentaire pour compenser l'oubli.

La dose maximale journalière recommandée de 300 mg ne doit pas être dépassée.

Adaptation posologique

En cas d'effets indésirables (voir rubriques 4.4 et 4.8), en plus des traitements symptomatiques éventuels, la dose du nintédanib peut être réduite à 100 mg 2 fois par jour ou le traitement interrompu jusqu'à ce que l'(es) effet(s) indésirable(s) ai(en)t assez diminué pour permettre de continuer le traitement. Le traitement par Ofev peut ensuite être repris à la dose maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour ou à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour. En cas d'intolérance à la dose de 100 mg deux fois par jour, le traitement par Ofev doit être arrêté.

En cas d'interruption due à une élévation de l'aspartate aminotransférase (ASAT) ou de l'alanine aminotransférase (ALAT) > 3 x la limite supérieure de la normale (LSN), le traitement par Ofev peut être réintroduit, une fois les transaminases revenues aux valeurs initiales et ce, à une dose réduite (100 mg deux fois par jour), pouvant par la suite être augmentée jusqu'à la dose maximale (150 mg deux fois par jour) (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Populations particulières

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune différence notable de sécurité ou d'efficacité n'a été observée chez les patients âgés. Aucune adaptation de la posologie n'est *a priori* nécessaire en fonction de l'âge du patient. Les patients âgés de 75 ans et plus sont davantage susceptibles de nécessiter une réduction de la posologie pour diminuer les effets indésirables (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Lors d'une administration unique, moins de 1 % de la quantité de nintédanib est excrétée par les reins (voir rubrique 5.2). Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'adapter la dose initiale chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La sécurité, l'efficacité et la pharmacocinétique du nintédanib n'ont pas été étudiées chez des patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min).

Insuffisance hépatique

Le nintédanib est éliminé essentiellement par excrétion biliaire/fécale (> 90 %). L'exposition systémique est augmentée chez les patients présentant une insuffisance hépatique (Child-Pugh A, Child-Pugh B ; voir rubrique 5.2). Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), la dose recommandée d'Ofev est de 100 mg, deux fois par jour à environ 12 heures d'intervalle. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A), il convient de prévoir l'interruption ou l'arrêt du traitement dans le cadre de la prise en charge des effets indésirables. La sécurité et l'efficacité du nintédanib n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique classée Child-Pugh B et C. Le traitement par Ofev n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C) (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'Ofev n'ont pas été établies chez les enfants âgés de 0 à 18 ans. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les capsules doivent être prises avec des aliments, avalées entières avec de l'eau sans être ni mâchées ni écrasées.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité au nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Troubles gastro-intestinaux

Diarrhée

Dans les essais INPULSIS (voir rubrique 5.1), la diarrhée était l'effet indésirable gastro-intestinal le plus fréquemment rapporté, survenant respectivement chez 62,4 % des patients traités par Ofev contre 18,4 % de ceux recevant le placebo (voir la rubrique 4.8). Dans la majorité des cas, la diarrhée était rapportée d'intensité légère à modérée et apparaissait dans les 3 premiers mois de traitement. La diarrhée a entraîné une réduction de la dose chez 10,7 % des patients et l'arrêt du nintédanib chez 4,4 % des patients dans les essais cliniques.

Des cas graves de diarrhée ayant entraîné une déshydratation et des troubles électrolytiques ont été rapportés depuis la mise sur le marché. Les patients doivent être traités dès l'apparition des premiers signes par une réhydratation adaptée et des anti-diarrhéiques (par exemple : loperamide) ; l'interruption du traitement peut être nécessaire. Le traitement par Ofev peut être repris à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour ou à la dose maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour. En cas de diarrhée sévère persistante malgré un traitement symptomatique, le traitement par Ofev doit être arrêté.

Nausées et vomissements

Les nausées et les vomissements sont des effets indésirables gastro-intestinaux fréquemment rapportés (voir rubrique 4.8). Dans la plupart des cas, les nausées et les vomissements ont été rapportés d'intensité légère à modérée. Les nausées ont entraîné l'arrêt du nintédanib chez 2,0 % des patients. Les vomissements ont entraîné l'arrêt du nintédanib chez 0,8 % des patients.

Si les symptômes persistent malgré une prise en charge adaptée (incluant un traitement antiémétique), une réduction de la dose ou une interruption du traitement peuvent être nécessaires. Le traitement peut être repris à une dose réduite (100 mg deux fois par jour) ou à la dose maximale recommandée (150 mg deux fois par jour). En cas de symptômes sévères persistants, le traitement par Ofev doit être arrêté.

Fonction hépatique

La sécurité et l'efficacité d'Ofev n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) ou sévère (Child-Pugh C). Par conséquent, le traitement par Ofev n'est pas recommandé chez ces patients (voir la rubrique 4.2). Compte tenu de l'augmentation de l'exposition systémique, le risque de survenue d'événements indésirables peut être augmenté chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). Les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) doivent être traités par une dose réduite d'Ofev (voir les rubriques 4.2 et 5.2).

Des cas d'atteinte hépatique d'origine médicamenteuse ont été observés au cours du traitement par nintédanib, dont un cas d'atteinte hépatique sévère ayant entraîné le décès. La majorité des événements hépatiques surviennent au cours des trois premiers mois de traitement. Par conséquent, les taux de transaminases hépatiques et de bilirubine doivent être mesurés avant l'initiation du traitement et au cours du premier mois de traitement par Ofev. Les patients doivent ensuite être surveillés à intervalles réguliers pendant les deux mois de traitement suivants, puis régulièrement, par ex. à chaque visite du patient ou en fonction de l'état clinique.

Dans la majorité des cas, les augmentations des taux d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, PAL, gamma-glutamyl transférase (γ GT)) et de bilirubine étaient réversibles après réduction de la dose ou interruption du traitement. En cas d'augmentation des transaminases (ASAT ou ALAT) $> 3 \times$ LSN, la dose devra être réduite ou le traitement par Ofev interrompu. Le patient doit être étroitement surveillé. Une fois les transaminases revenues à leur valeur initiale, le traitement par Ofev peut être repris à la dose maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour ou à une dose réduite de 100 mg deux fois par jour qui pourra être augmentée par la suite à la dose maximale recommandée (voir rubrique 4.2). En cas d'association à des signes cliniques ou à des symptômes d'atteinte hépatique tels qu'un ictère, le traitement par Ofev devra être définitivement arrêté. Les autres causes possibles de l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques doivent être explorées.

Les patients de faible poids corporel (< 65 kg), les patients d'origine asiatique et les femmes présentent un risque plus important d'augmentation des enzymes hépatiques. L'exposition au nintédanib augmentant de manière linéaire avec l'âge des patients, ceci peut également augmenter le risque d'augmentation des enzymes hépatiques (voir rubrique 5.2). Il est recommandé de surveiller attentivement les patients présentant ces facteurs de risque.

Fonction rénale

Des cas d'atteinte/insuffisance rénale, dont certains d'évolution fatale, ont été rapportés avec l'utilisation de nintédanib (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pendant le traitement par nintédanib, avec une attention particulière en cas d'existence de facteurs de risque d'atteinte/insuffisance rénale. En cas d'atteinte/insuffisance rénale, une adaptation du traitement doit être envisagée (voir rubrique 4.2, Adaptation posologique).

Hémorragie

L'inhibition du récepteur du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGFR) peut être associée à une augmentation du risque hémorragique.

Dans les essais INPULSIS conduits avec Ofev, la fréquence de survenue de saignements était légèrement supérieure dans le groupe de patients traités par Ofev (10,3 %) que dans le groupe recevant le placebo (7,8 %). Les saignements les plus fréquemment rapportés étaient une épistaxis sans gravité. La fréquence de survenue des saignements graves était faible et similaire dans les 2 groupes étudiés (placebo : 1,4 % ; Ofev : 1,3 %).

Les patients présentant un risque connu de saignement, y compris les patients ayant une prédisposition héréditaire aux saignements ou ceux recevant un traitement anticoagulant, n'ont pas été inclus dans les études INPULSIS. Des saignements non-graves et graves, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés depuis la mise sur le marché (notamment chez des patients avec ou sans traitement anticoagulant ou autres médicaments pouvant provoquer des saignements). Par conséquent, le traitement par Ofev ne sera envisagé chez ces patients que si le bénéfice attendu est supérieur au risque potentiel de saignement. Les saignements rapportés depuis la mise sur le marché concernent, sans s'y limiter, le tractus gastro-intestinal, l'appareil respiratoire, le système nerveux central ; avec une fréquence plus importante pour les saignements du tractus gastro-intestinal.

Événements thromboemboliques artériels

Les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral n'ont pas été inclus dans les essais INPULSIS. Les événements thromboemboliques artériels ont été rares : 0,7 % des patients dans le groupe placebo et 2,5 % des patients dans le groupe traité par nintédanib. Bien que la fréquence de survenue des événements indésirables évoquant une atteinte cardiaque ischémique étaient du même ordre dans les 2 groupes, un pourcentage plus élevé de patients a présenté un infarctus du myocarde dans le groupe nintédanib (1,6 %) par rapport au groupe placebo (0,5 %). La prudence est requise lors du traitement de patients présentant un risque cardiovasculaire accru, notamment une coronaropathie connue. Une interruption du traitement doit être envisagée chez les patients développant des signes ou des symptômes d'ischémie myocardique aiguë.

Événements thromboemboliques veineux

Dans les essais INPULSIS, il n'a pas été observé d'augmentation du risque de thrombose veineuse chez les patients traités par nintédanib. En raison du mécanisme d'action du nintédanib, les patients peuvent présenter un risque plus élevé d'événements thromboemboliques.

Perforations gastro-intestinales

Dans les essais INPULSIS, la fréquence de patients présentant une perforation était très faible dans les deux groupes de traitement : 0 % avec le placebo ; 0,3 % avec Ofev (soit 2 patients). Néanmoins, compte tenu du mécanisme d'action du nintédanib, il existe un risque accru de perforation gastro-intestinale. Des cas de perforations gastro-intestinales, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés depuis la mise sur le marché. La prudence est requise lors du traitement de patients ayant précédemment subi une intervention chirurgicale abdominale, chez ceux ayant des antécédents d'ulcère gastro-intestinal, de diverticulose ou chez les patients recevant de façon concomitante des corticostéroïdes ou des AINS. Le traitement par Ofev ne sera débuté qu'après un minimum de

4 semaines après une chirurgie abdominale. En cas de perforation gastro-intestinale, le traitement par nintédanib doit être arrêté définitivement.

Hypertension artérielle

L'administration d'Ofev peut augmenter la pression artérielle. La pression artérielle systémique doit être mesurée à intervalles réguliers et en fonction de l'état clinique.

Troubles de la cicatrisation des plaies

Il n'a pas été observé d'augmentation de la fréquence de troubles de la cicatrisation des plaies dans les essais INPULSIS. Néanmoins, compte tenu de son mécanisme d'action, le nintédanib peut altérer la cicatrisation des plaies. Aucune étude spécifique concernant l'effet du nintédanib sur la cicatrisation des plaies n'est disponible. Par conséquent, l'initiation ou la reprise d'un traitement par Ofev après une intervention chirurgicale ne doit être envisagée que lorsque la cicatrisation des plaies est jugée cliniquement satisfaisante.

Administration concomitante de pirfénidone

L'administration concomitante de nintédanib et de pirfénidone a été évaluée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique dans une étude spécifique de pharmacocinétique. Cette étude n'a pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique significative entre le nintédanib et la pirfénidone lorsqu'ils sont administrés en association (voir rubrique 5.2). Les données issues de l'étude de phase IV INJOURNEY dans laquelle Ofev administré à la dose de 150 mg deux fois par jour était associé à la pirfénidone pendant 12 semaines, sont décrites à la rubrique 5.1. Compte tenu du nombre limité de patients inclus, cette étude n'a détecté que les événements indésirables les plus fréquents. Une augmentation des événements indésirables gastro-intestinaux, ainsi qu'une tendance à l'augmentation des événements indésirables hépatiques ont été observés. Les profils de sécurité des deux médicaments étant similaires, un effet additif est attendu sur le risque de survenue d'événements indésirables, comprenant les troubles gastro-intestinaux et hépatiques. Le rapport bénéfice/risque d'un traitement concomitant avec la pirfénidone n'a pas été établi.

Effet sur l'intervalle QT

Il n'a pas été mis en évidence d'allongement de l'intervalle QT avec nintédanib au cours des essais cliniques (voir rubrique 5.1). Certains autres inhibiteurs de la tyrosine kinase étant connus pour exercer un effet sur l'intervalle QT, le nintédanib doit être administré avec prudence chez les patients à risque d'allongement du QTc.

Réaction allergique

Les produits alimentaires à base de soja sont connus pour causer des réactions allergiques qui peuvent être des réactions anaphylactiques sévères chez les personnes allergiques au soja. Le risque de réactions allergiques sévères au soja est augmenté chez les patients présentant une allergie connue aux protéines d'arachide.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

P-glycoprotéine (P-gp)

Le nintédanib est un substrat de la P-gp (voir rubrique 5.2). Dans une étude spécifique d'interaction médicamenteuse, l'administration concomitante du kétoconazole, un puissant inhibiteur de la P-gp, a augmenté l'exposition au nintédanib d'un facteur 1,61 pour l'aire sous la courbe (ASC) et 1,83 pour la C_{max} . Dans une étude d'interaction médicamenteuse l'administration concomitante de rifampicine, un puissant inducteur de la P-gp, a conduit à une diminution de l'exposition au nintédanib de 50,3 % pour l'ASC et de 60,3 % pour la C_{max} comparativement à l'administration du nintédanib seul. Par conséquent, la prudence est requise en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants de la P-gp (par exemple: le kétoconazole, l'érythromycine ou la cyclosporine) en raison du risque d'augmentation de l'exposition systémique au nintédanib. Dans ce cas, la tolérance des patients au nintédanib doit être étroitement surveillée. La survenue d'effets indésirables peut nécessiter l'interruption du traitement par nintédanib une réduction de dose ou l'arrêt définitif du traitement par Ofev (voir rubrique 4.2).

Les inducteurs puissants de la P-gp (par ex. la rifampicine, la carbamazépine, la phénytoïne et le millepertuis) peuvent diminuer l'exposition systémique au nintédanib. Il convient d'utiliser une alternative médicamenteuse avec un médicament dénué d'effet inducteur de la P-gp.

Enzymes du cytochrome (CYP)

Le métabolisme du nintédanib ne fait intervenir les voies des CYP que dans une faible mesure. Le nintédanib et ses métabolites, les dérivés glucuronidés BIBF 1202 et le BIBF 1202, n'ont pas eu d'effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes des CYP dans les études précliniques (voir rubrique 5.2). Le risque d'interactions médicamenteuses par effet sur la voie des CYP est donc considéré comme faible.

Contraceptifs hormonaux

Le risque d'interaction entre le nintédanib et les contraceptifs hormonaux n'a pas été étudié.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception

Le nintédanib peut avoir des effets délétères sur le fœtus humain (voir rubrique 5.3). Les femmes en âge de procréer doivent être informées que la grossesse doit être évitée pendant le traitement par Ofev. Il doit leur être recommandé d'utiliser une méthode efficace de contraception au cours du traitement et pendant au moins 3 mois après la dernière prise d'Ofev. En l'absence de données sur une éventuelle interaction entre le nintédanib et les contraceptifs hormonaux et afin d'éviter une grossesse, il conviendra de mettre en place deux méthodes efficaces de contraception dont l'une mécanique.

Grossesse

Il n'y a pas de données sur l'utilisation d'Ofev chez la femme enceinte, mais les études précliniques effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité du nintédanib sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque d'effets délétères sur le fœtus humain n'est pas exclu. Par conséquent, le nintédanib ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Les patientes susceptibles de procréer devront informer leur médecin ou leur pharmacien si elles débudent une grossesse lors du traitement par Ofev.

Si une grossesse débute en cours de traitement par nintédanib, la patiente doit être informée du risque éventuel encouru par le fœtus. L'arrêt du traitement par Ofev doit être envisagé.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur le passage du nintédanib et de ses métabolites dans le lait maternel humain.

Les études précliniques ont mis en évidence l'excrétion de petites quantités de nintédanib et de ses métabolites ($\leq 0,5$ % de la dose administrée) dans le lait des rates allaitantes. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu. Il est recommandé de ne pas allaiter au cours du traitement par Ofev.

Fertilité

Les études précliniques conduites chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité des mâles traités par nintédanib (voir rubrique 5.3). Les études de toxicité subchronique et chronique chez le rat, n'ont pas mis en évidence d'altération de la fertilité des femelles à un niveau d'exposition systémique comparable à celui obtenu à la dose maximale recommandée chez l'homme de 150 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ofev a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il convient d'avertir les patients d'être prudents lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines durant le traitement par Ofev.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Le nintédanib a été étudié dans des essais cliniques ayant porté sur 1 529 patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique. Les données de tolérance présentées ci-dessous sont issues des deux études de phase III, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo menées chez un total de 1 061 patients ayant comparé le traitement par nintédanib 150 mg deux fois par jour au placebo pendant 52 semaines (INPULSIS-1 et INPULSIS-2) et des données observées depuis la mise sur le marché.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'utilisation du nintédanib incluent la diarrhée, les nausées et les vomissements, les douleurs abdominales, la baisse d'appétit, la perte de poids et l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques.

Pour la conduite à tenir en cas de survenue de certains effets indésirables, voir également rubrique 4.4.

Tableau résumé des effets indésirables

Le tableau ci-dessous résume les effets indésirables par classe de système d'organe MedDRA (SOC) et par catégorie de fréquence.

Le tableau 1 ci-dessous résume les fréquences des effets indésirables (EI) rapportés dans les groupes de patients traités par nintédanib (638 patients) dans les deux essais cliniques de phase III contrôlés contre placebo d'une durée de 52 semaines ou depuis la commercialisation.

Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante :

très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante.

Tableau 1 : Résumé des effets indésirables par catégorie de fréquence

Fréquence Classe de systèmes d'organes	Très fréquent (≥1/10)	Fréquent (≥1/100, <1/10)	Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)	Fréquence indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique			Thrombopénie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Perte de poids, Baisse d'appétit	Déshydratation	
Affections cardiaques			Infarctus du myocarde	
Affections vasculaires		Saignements (voir rubrique 4.4)	Hypertension artérielle	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée, Nausées, Douleurs abdominales	Vomissements	Pancréatite	
Affections hépatobiliaires	Augmentation des enzymes hépatiques	Augmentation de l'alanine aminotransférase (ALAT), Augmentation de l'aspartate aminotransférase (ASAT), Augmentation de la gamma glutamyl transférase (γGT)	Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse, Hyperbilirubinémie, Augmentation du taux sanguin de phosphatases alcalines.	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Eruption cutanée	Prurit	
Affection du rein et des voies urinaires				Insuffisance rénale (voir rubrique 4.4)

Description de certains effets indésirables*Diarrhée*

La survenue d'une diarrhée a été rapportée chez 62,4 % des patients traités par nintédanib. L'événement a été considéré d'intensité sévère chez 3,3 % des patients traités par nintédanib. La diarrhée est apparue au cours des trois premiers mois de traitement chez plus des deux tiers des patients. La diarrhée a entraîné l'arrêt définitif du traitement chez 4,4 % des patients ; pour les autres un traitement antidiarrhéique a été instauré avec une réduction de la dose ou une interruption du traitement (voir rubrique 4.4).

Augmentation des enzymes hépatiques

Des augmentations des enzymes hépatiques (voir rubrique 4.4) ont été rapportées chez 13,6 % des patients traités par nintédanib. L'augmentation des enzymes hépatiques était réversible et n'était pas associée à des signes cliniques d'atteinte hépatique.

Pour plus d'informations sur les populations particulières, les mesures recommandées et les adaptations posologiques en cas de diarrhée et d'augmentation du taux d'enzymes hépatiques, voir également les rubriques 4.4 et 4.2.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration - voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique du nintédanib. Un surdosage a été rapporté chez deux patients ayant reçu un maximum de 600 mg deux fois par jour pendant une période allant jusqu'à 8 jours au cours des études cliniques en oncologie. Les effets indésirables observés correspondaient au profil de sécurité connu du nintédanib : augmentation des enzymes hépatiques et symptômes gastro-intestinaux. Ces effets indésirables se sont résorbés après arrêt du traitement. Dans les essais INPULSIS, un patient a été exposé accidentellement à une dose de 600 mg par jour pendant 21 jours. Un événement indésirable sans gravité (rhinopharyngite) est survenu et a guéri au cours de la période d'administration de la dose incorrecte, sans apparition d'autres événements signalés. En cas de surdosage, le traitement par nintédanib doit être interrompu et un traitement symptomatique adapté doit être instauré.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, inhibiteurs de la protéine kinase, Code ATC : L01XE31

Mécanisme d'action

Le nintédanib est une molécule de faible poids moléculaire exerçant un effet inhibiteur sur des tyrosine kinases : au niveau des récepteurs du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR) α et β , des récepteurs du facteur de croissance des fibroblastes (FGFR) 1-3 et des récepteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGFR) 1-3. Le nintédanib se fixe de manière compétitive au site de liaison de l'adénosine triphosphate (ATP) de ces récepteurs et bloque ainsi la signalisation intracellulaire. En outre, le nintédanib inhibe les kinases Flt-3 (Fms-like tyrosine-protein kinase), Lck (lymphocyte-specific tyrosine-protein kinase), Lyn (tyrosine-protein kinase lyn) et Src (proto-oncogène tyrosine-protein kinase src).

Effets pharmacodynamiques

Le nintédanib inhibe l'activation des cascades de signalisation induites par le FGFR et le PDGFR qui joue un rôle important dans la prolifération, la migration et la différenciation des fibroblastes/myofibroblastes pulmonaires, qui sont les cellules caractéristiques de la pathologie de fibrose pulmonaire idiopathique. L'effet de l'inhibition du VEGFR par le nintédanib et son activité anti-angiogénique sur le développement de la fibrose pulmonaire idiopathique n'ont pas encore été totalement élucidés. Dans les modèles précliniques de fibrose pulmonaire, le nintédanib a montré une forte activité anti-fibrotique et anti-inflammatoire. Le nintédanib inhibe la prolifération, la migration et la transformation en myofibroblastes des fibroblastes pulmonaires provenant de patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité clinique du nintédanib a été étudiée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique dans deux études de phase III de schéma identique, randomisées, en double aveugle,

contrôlées versus placebo (INPULSIS-1 (1199.32) et INPULSIS-2 (1199.34)). Les patients, qui présentaient une CVF < 50 % de la valeur prédite ou une capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO, corrigée selon l'hémoglobine) < 30 % de la valeur prédite, n'ont pas été inclus dans les essais. Les patients ont été randomisés selon un rapport 3:2 pour recevoir un traitement par Ofev 150 mg ou par placebo deux fois par jour pendant 52 semaines.

Le critère de jugement principal était le taux annuel de déclin de la capacité vitale forcée (CVF). Les critères de jugement secondaires étaient la variation du score total du questionnaire Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) à 52 semaines par rapport à la valeur initiale et le délai de survenue de la première exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Taux annuel de déclin de la CVF

Le taux annuel de déclin de la CVF (en ml) était significativement diminué chez les patients recevant le nintédanib par rapport aux patients recevant le placebo. L'effet du traitement était concordant entre les deux essais. Voir le tableau 2 pour les résultats individuels et groupés des études.

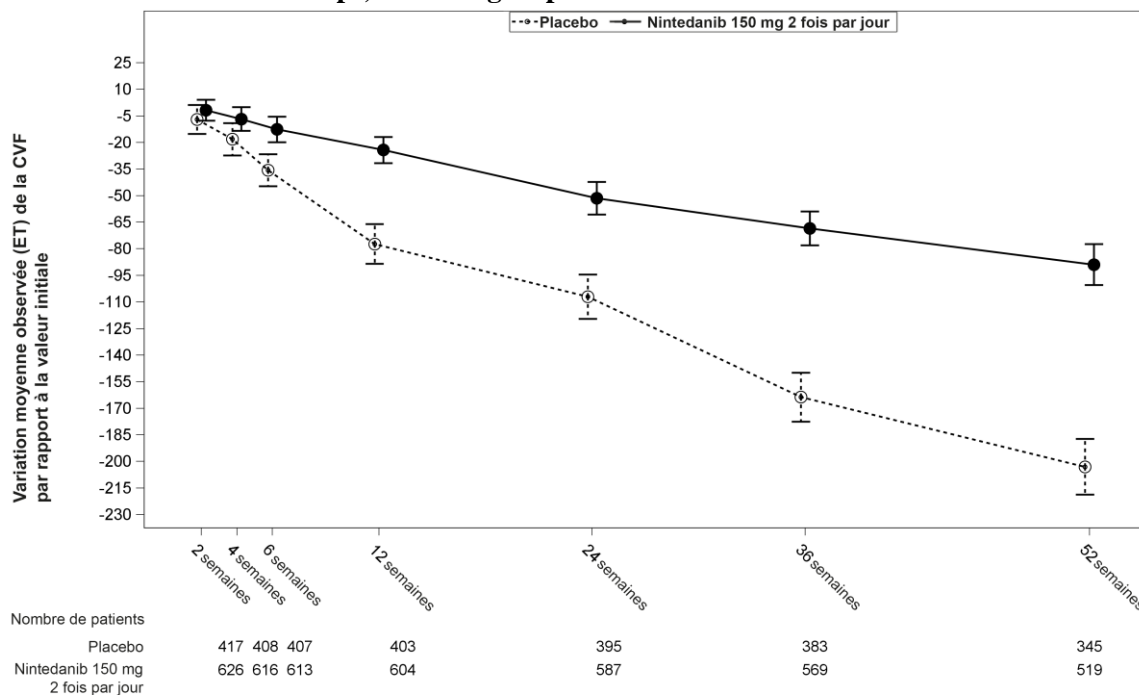
Tableau 2 : Taux annuel de déclin de la CVF (ml) pour les essais INPULSIS-1 et INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 Données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	204	309	219	329	423	638
Taux ¹ (ET) de déclin sur 52 semaines	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)
Comparaison vs placebo						
Différence ¹		125,3		93,7		109,9
IC 95 %		(77,7 ; 172,8)		(44,8 ; 142,7)		(75,9 ; 144,0)
Valeur p		< 0,0001		0,0002		< 0,0001
¹ Estimé sur la base d'un modèle de régression à coefficient aléatoire. ET = Erreur Type IC : intervalle de confiance						

La robustesse de l'effet du nintédanib en termes de réduction du taux annuel de déclin de la CVF a été confirmée dans toutes les analyses de sensibilité prédéfinies. Dans l'analyse primaire, les données manquantes ont été imputées en prenant pour hypothèse un déclin de la CVF après la dernière valeur observée similaire au déclin mesuré chez les autres patients du groupe de traitement correspondant. Dans une analyse de sensibilité ayant imputé les données manquantes à la 52^{ème} semaine par la valeur du déclin de la CVF mesuré dans le groupe placebo, la différence ajustée du taux annuel de déclin entre le nintédanib et le placebo était de 113,9 ml/an (IC 95 % 69,2 ; 158,5) dans INPULSIS-1 et de 83,3 ml/an (IC 95 % 37,6 ; 129,0) dans INPULSIS-2.

En outre, des effets similaires ont été observés sur d'autres critères d'évaluation liés à la fonction pulmonaire, tels que la variation de la CVF à la semaine 52 par rapport à la valeur initiale et les analyses en répondeurs en termes de CVF confirmant les effets du nintédanib sur le ralentissement de la progression de la maladie. Voir la figure 1 pour l'évolution dans le temps de la CVF par rapport aux valeurs initiales au cours du temps pour les deux groupes de traitement, à partir des données issues de l'analyse groupée des études INPULSIS-1 et INPULSIS-2.

Figure 1 : Variation moyenne observée (ET) de la CVF par rapport à la valeur initiale (ml) dans le temps, données groupées des études INPULSIS-1 et INPULSIS-2



Analyse des répondeurs en termes de CVF

Dans les deux essais INPULSIS, la proportion de répondeurs en termes de CVF, définis comme les patients présentant un déclin absolu de la CVF (exprimée en % de la valeur prédite) ne dépassant pas 5 % (seuil indicateur d'un risque accru de mortalité dans la fibrose pulmonaire idiopathique), était significativement plus élevée dans le groupe nintédanib que dans le groupe placebo. Des résultats similaires ont été observés dans des analyses utilisant un seuil plus conservateur de 10 %. Voir le tableau 3 pour les résultats individuels et groupés à partir des deux études.

Tableau 3 : Proportion de répondeurs en termes de CVF à 52 semaines pour les essais INPULSIS-1 et INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients analysés	204	309	219	329	423	638
Seuil de 5 %						
Nombre (%) de répondeurs en termes de CVF ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparaison vs placebo						
Odds ratio		1,85		1,79		1,84
IC 95 %		(1,28 ; 2,66)		(1,26 ; 2,55)		(1,43 ; 2,36)
Valeur p ²		0,0010		0,0011		< 0,0001
Seuil de 10 %						
Nombre (%) de répondeurs en termes de CVF ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparaison vs placebo						
Odds ratio		1,91		1,29		1,58
IC 95 %		(1,32 ; 2,79)		(0,89 ; 1,86)		(1,21 ; 2,05)
Valeur p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹ Les patients répondeurs sont ceux qui n'ont pas de déclin absolu supérieur à 5 % ou supérieur à 10 % de la CVF (exprimé en % de la valeur prédite), selon le seuil, et avec une évaluation de la CVF à 52 semaines.

² Basé sur une régression logistique.

Délai jusqu'à progression (\geq 10 % de déclin absolu de la CVF ou décès)

Dans les deux essais INPULSIS, le risque de progression de la maladie était réduit de manière statistiquement significative chez les patients traités par nintédanib par rapport au placebo. Dans l'analyse groupée, le risque relatif (hazard ratio) était de 0,60, indiquant une réduction de 40 % du risque de progression de la maladie chez les patients traités par nintédanib par rapport au placebo.

Tableau 4 : Fréquence de patients avec un déclin de la CVF ≥ 10 % ou patients décédés au cours des 52 semaines et délai jusqu'à progression de la maladie dans les essais INPULSIS-1, INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients à risque	204	309	219	329	423	638
Patients avec événements, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparaison vs placebo ¹						
Valeur p ²		0,0001		0,0054		< 0,0001
Hazard ratio ³		0,53		0,67		0,60
IC 95 %		(0,39 ; 0,72)		(0,51 ; 0,89)		(0,49 ; 0,74)
¹ A partir des données recueillies jusqu'à 372 jours (52 semaines \pm 7 jours). ² Test du log-rank. ³ Modèle de régression de Cox.						

Variation du score total SGRQ à la semaine 52 par rapport à la valeur à l'inclusion:

Le score total du questionnaire SGRQ mesurant la qualité de vie liée à la santé (HRQoL) a été analysé à 52 semaines. Dans l'essai INPULSIS-2, l'augmentation du score SGRQ par rapport à l'inclusion était plus importante dans le groupe placebo que dans le groupe de patients traités par nintédanib 150 mg deux fois par jour, ce qui traduit une détérioration du score de qualité de vie moindre dans le groupe nintédanib ; la différence entre les groupes de traitement était statistiquement significative (-2,69 ; IC 95 % : -4,95 ; -0,43 ; p = 0,0197).

Dans l'essai INPULSIS-1, l'augmentation du score total de SGRQ à la semaine 52 par rapport à l'inclusion était comparable entre les groupes nintédanib et placebo (différence entre les groupes de traitement : -0,05 ; IC à 95 % : -2,50 ; 2,40 ; p = 0,9657). Dans l'analyse groupée des essais INPULSIS, la variation moyenne de SGRQ estimée à la semaine 52 par rapport à la valeur à l'inclusion était plus faible dans le groupe nintédanib (3,53) que dans le groupe placebo (4,96), avec une différence entre les groupes de traitement de -1,43 (IC 95 % : -3,09 ; 0,23 ; p = 0,0923). D'une manière générale, l'effet du nintédanib sur la qualité de vie liée à la santé telle que mesurée par le score total SGRQ est modeste, indiquant moins d'aggravation qu'avec le placebo.

Délai de survenue de la première exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique

Dans l'essai INPULSIS-2, le risque de survenue de la première exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique au cours des 52 semaines était significativement réduit chez les patients recevant le nintédanib par rapport au placebo. Dans l'essai INPULSIS-1, il n'a pas été observé de différence entre les groupes de traitement. Dans l'analyse groupée des essais INPULSIS, un risque numériquement inférieur de survenue de la première exacerbation aiguë a été observé chez les patients recevant le nintédanib par rapport au placebo. Voir le tableau 5 pour les résultats individuels et groupés des deux études.

Tableau 5 : Fréquence de patients présentant au moins une exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique au cours des 52 semaines et délai de survenue de la première exacerbation évalué à partir des événements rapportés par l'investigateur dans les essais INPULSIS-1, INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients à risque	204	309	219	329	423	638
Patients avec événements, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparaison vs placebo ¹						
Valeur p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Hazard ratio ³		1,15		0,38		0,64
IC 95 %		(0,54 ; 2,42)		(0,19 ; 0,77)		(0,39 ; 1,05)
¹ A partir des données recueillies jusqu'à 372 jours (52 semaines \pm 7 jours). ² Test du log-rank. ³ Modèle de régression de Cox.						

Toutes les exacerbations aiguës rapportées par les investigateurs en tant qu'événement indésirable ont été évaluées en aveugle par un comité d'adjudication. Une analyse de sensibilité prédéfinie a été réalisée par ce comité sur le délai de survenue de la première exacerbation aiguë « suspectée » ou « confirmée » de la fibrose pulmonaire idiopathique à partir des données groupées des études. La fréquence de patients présentant au moins 1 exacerbation de la fibrose pulmonaire idiopathique au cours des 52 semaines était plus faible dans le groupe nintédanib (1,9 % des patients) que dans le groupe placebo (5,7 % des patients). Le risque relatif (hasard ratio) de survenue des exacerbations estimée à partir des données groupées des 2 essais était de 0,32 (IC à 95 % 0,16 ; 0,65 ; p = 0,0010) traduisant un risque de présenter une première exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique inférieur à tout moment, de manière statistiquement significative dans le groupe nintédanib par rapport au groupe placebo.

Analyse de la survie

Dans l'analyse groupée prédéfinie des données de survie issues des essais INPULSIS, le taux de mortalité globale au cours des 52 semaines était inférieur dans le groupe nintédanib (5,5 %) comparativement au groupe placebo (7,8 %). L'analyse du délai de survenue du décès a conduit à un risque relatif (hazard ratio) de 0,70 (IC à 95 % 0,43 ; 1,12 ; p = 0,1399). Les résultats de tous les critères de jugement liés à la survie (tels que la mortalité pendant le traitement et la mortalité de cause respiratoire) ont montré de la même façon une différence numérique en faveur du nintédanib.

Tableau 6 : Mortalité toutes causes confondues sur 52 semaines dans les essais INPULSIS-1 et INPULSIS-2 et pour les données groupées – Population traitée

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 et INPULSIS-2 données groupées	
	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour	Placebo	Ofev 150 mg deux fois par jour
Nombre de patients à risque	204	309	219	329	423	638
Patients avec événements, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparaison vs placebo ¹						
Valeur p ²		0,2880		0,2995		0,1399
Hazard ratio ³		0,63		0,74		0,70
IC 95 %		(0,29 ; 1,36)		(0,40 ; 1,35)		(0,43 ; 1,12)
¹ A partir des données recueillies jusqu'à 372 jours (52 semaines + 7 jours de marge). ² Test du log-rank. ³ Modèle de régression de Cox.						

Données complémentaires issues de l'essai de phase II (1199.30) avec Ofev 150 mg deux fois par jour
 Les résultats de cet essai de phase II randomisé, en double aveugle, contrôlé contre placebo visant à établir la dose et incluant un groupe nintédanib 150 mg deux fois par jour concluent également à l'efficacité du nintédanib.

Le déclin de la CVF au cours des 52 semaines (critère de jugement principal), était plus faible dans le groupe nintédanib (-0,060 L/an, N = 84) que dans le groupe placebo (-0,190 L/an, N = 83). La différence estimée entre les groupes de traitement était de 0,131 L/an (IC95 % : 0,027 ; 0,235). La différence entre les groupes de traitement était statistique significative (p = 0,0136).

La moyenne estimée de la variation du score total SGRQ à 52 semaines par rapport à la valeur initiale était de 5,46 pour le placebo, indiquant une détérioration de la qualité de vie liée à la santé et de -0,66 pour le nintédanib, indiquant une stabilité de la qualité de vie liée à la santé. La différence moyenne estimée pour le nintédanib par rapport au placebo était de -6,12 (IC à 95 % : -10,57 ; -1,67 ; p = 0,0071).

Le nombre de patients présentant au moins une exacerbation aiguë de la fibrose pulmonaire idiopathique au cours des 52 semaines était plus faible dans le groupe nintédanib (2,3 %, N = 86) comparé au groupe placebo (13,8 %, N = 87). Le risque relatif estimé pour le nintédanib par rapport au placebo était de 0,16 (IC 95 % : 0,04 ; 0,71 ; p = 0,0054).

Données complémentaires issues de l'étude de phase IV INJOURNEY associant Ofev 150 mg deux fois par jour et la pirfénidone :

L'administration concomitante de nintédanib et de pirfénidone a été étudiée au cours d'un essai exploratoire, en ouvert, randomisé. L'administration de 150 mg de nintédanib deux fois par jour associé à la pirfénidone (augmentation progressive de dose jusqu'à 801 mg trois fois par jour) était comparée à l'administration de nintédanib 150 mg deux fois par jour seul chez un total de 105 patients randomisés pendant 12 semaines. Le critère d'évaluation principal était le pourcentage de patients présentant des événements indésirables gastro-intestinaux entre le début de l'essai et la semaine 12. Les événements gastro-intestinaux étaient fréquents et correspondaient au profil de sécurité connu de chaque composant. Les diarrhées, les nausées et les vomissements étaient les événements indésirables les plus fréquemment rapportés, soit respectivement 20 patients (37,7 %) contre 16 patients (31,4 %), 22 patients (41,5 %) contre 6 patients (11,8 %) et 15 patients (28,3 %) contre 6 patients (11,8 %) traités par l'ajout de pirfénidone au nintédanib comparativement au traitement par nintédanib seul.

Les variations moyennes absolues (ET) de la CVF à la semaine 12 par rapport aux valeurs initiales étaient de -13,3 (17,4) ml chez les patients traités par nintédanib avec ajout de pirfénidone (n = 48), comparé à -40,9 (31,4) ml chez les patients traités par nintédanib seul (n = 44).

Intervalle QT

Dans une étude menée chez des patients atteints d'un cancer du rein à cellules claires, des mesures de QT/QTc ont été enregistrées et ont montré que l'administration par voie orale d'une dose unique de nintédanib 200 mg et de plusieurs doses de nintédanib 200 mg administrées par voie orale deux fois par jour pendant 15 jours n'ont pas prolongé l'intervalle QTcF.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Ofev dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la fibrose pulmonaire idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale de nintédanib en capsule molle de gélatine entre 0,5 à 8 h après une prise alimentaire, les concentrations plasmatiques maximales de nintédanib ont été atteintes en environ 2 à 4 h. La biodisponibilité absolue d'une dose de 100 mg était de 4,69 % (IC 90 % : 3,615 - 6,078) chez des volontaires sains. L'absorption et la biodisponibilité sont réduites par les effets de transporteur et un métabolisme de premier passage important. L'augmentation de l'exposition systémique était proportionnelle à la dose avec les posologies comprises entre 50 et 450 mg une fois par jour et entre 150 et 300 mg deux fois par jour. L'état d'équilibre a été atteint au plus tard après une semaine d'administration.

Après une prise alimentaire, l'exposition au nintédanib était augmentée d'environ 20 % comparée à son administration à jeun (IC : 95,3 - 152,5 %) et l'absorption était retardée (t_{max} médian à jeun : 2,00 h ; alimenté : 3,98 h).

Distribution

Le nintédanib a une cinétique d'élimination au moins bi-phasique. Après perfusion intraveineuse, le volume de distribution observé était important (V_{ss} : 1 050 l, CV : 45,0 %).

In vitro, la liaison du nintédanib aux protéines plasmatiques humaines était élevée, avec une fraction liée de 97,8 %. L'albumine sérique est considérée comme étant la principale protéine de liaison. Le nintédanib est préférentiellement distribué dans le plasma avec un rapport sang-plasma de 0,869.

Biotransformation

Le nintédanib est principalement métabolisé par hydrolyse par des estérases conduisant à la formation du métabolite principal porteur d'un radical acide libre BIBF 1202. Le BIBF 1202 subit ensuite une glucuronidation en BIBF 1202 glucuronidé par des enzymes uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransférases (UGT) : UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 et UGT 1A10 pour donner le glucuronide BIBF 1202.

Le métabolisme du nintédanib ne fait intervenir les voies du CYP que dans une faible mesure, le CYP 3A4 étant la principale enzyme impliquée. Le principal métabolite CYP-dépendant n'a pas pu être détecté dans le plasma humain dans l'étude clinique ADME. *In vitro*, le métabolisme CYP-dépendant correspond à environ 5 % comparé à environ 25 % pour l'hydrolyse de l'ester. Le nintédanib, BIBF 1202 et le BIBF 1202 glucuronide n'ont pas eu d'effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes CYP dans les études précliniques. Aucune interaction médicamenteuse n'est donc attendue entre le nintédanib et les substrats des CYP, les inhibiteurs des CYP ou les inducteurs des CYP.

Élimination

La clairance plasmatique totale après une perfusion intraveineuse était élevée (CL : 1 390 ml/min ; CV : 28,8 %). L'excrétion urinaire de la substance active inchangée dans un délai de 48 h représentait environ 0,05 % de la dose (CV : 31,5 %) après administration par voie orale et environ 1,4 % de la dose (CV : 24,2 %) après administration intraveineuse ; la clairance rénale était de 20 ml/min (CV : 32,6 %). Après administration orale de nintédanib marqué au carbone 14, la voie principale d'élimination de la radioactivité était l'excrétion fécale/biliaire (93,4 % de la dose ; CV : 2,61 %). La contribution de l'excrétion rénale à la clairance totale était faible (0,649 % de la dose ; CV : 26,3 %). La dose récupérée était considérée comme totale (plus de 90 %) dans les 4 jours suivant l'administration. La demi-vie terminale du nintédanib était comprise entre 10 à 15 h (CV environ 50 %).

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique du nintédanib peut être considérée comme linéaire (les données en doses uniques peuvent être extrapolées à l'administration en doses multiples). Le facteur d'accumulation lors de l'administration multiple était de 1,04 pour la C_{max} et 1,38 pour l' ASC_{τ} . Les concentrations minimales de nintédanib sont restées stables pendant plus d'un an.

Transport

Le nintédanib est un substrat de la P-gp. Voir la rubrique 4.5. pour le potentiel d'interaction médicamenteuses. Il a été montré que le nintédanib n'est ni un substrat ni un inhibiteur de OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 ou MRP-2 *in vitro*. Le nintédanib n'est pas non plus un substrat de BCRP. Seul un faible potentiel d'inhibition a été observé *in vitro* sur OCT-1, BCRP, et P-gp, ce qui est considéré comme étant peu pertinent d'un point de vue clinique. Il en est de même pour le nintédanib en tant que substrat de OCT-1.

Analyse de pharmacocinétique de population dans des populations particulières

Les propriétés pharmacocinétiques du nintédanib étaient similaires chez les volontaires sains, les patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique et les patients atteints de cancer. Au vu des résultats issus d'une analyse pharmacocinétique de population menée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique et de cancer bronchique non à petites cellules (N = 1 191) et d'autres investigations, l'exposition au nintédanib n'a pas été influencée par le sexe (après correction en fonction du poids corporel), l'insuffisance rénale légère à modérée (estimée par la clairance de la créatinine), la consommation d'alcool ou le génotype de la P-gp. Les analyses pharmacocinétiques de population ont indiqué des effets modérés sur l'exposition au nintédanib en fonction de l'âge, du poids corporel et de l'origine ethnique (voir ci-dessous). Du fait de l'importante variabilité inter-individuelle d'exposition observée, les effets modérés observés ne sont pas considérés comme cliniquement pertinents (voir rubrique 4.4).

Âge

L'exposition au nintédanib augmente linéairement avec l'âge. L' $ASC_{\tau,ss}$ a diminué de 16 % chez un patient de 45 ans et augmenté de 13 % chez un patient de 76 ans par rapport à un patient de 62 ans. La tranche d'âge couverte par l'analyse allait de 29 à 85 ans ; environ 5 % de la population avaient plus de 75 ans. Selon un modèle d'analyse pharmacocinétique de population, une augmentation de l'exposition au nintédanib d'approximativement 20 - 25 % a été observée chez les patients de 75 ans et plus par rapport aux patients âgés de moins de 65 ans.

Aucune étude n'a été effectuée sur des populations pédiatriques.

Poids corporel

Une corrélation inversement proportionnelle a été observée entre le poids corporel et l'exposition systémique au nintédanib. L' $ASC_{\tau,ss}$ a augmenté de 25 % chez un patient de 50 kg (5^{ème} percentile) et diminué de 19 % chez un patient de 100 kg (95^{ème} percentile) par rapport à un patient de poids médian de 71,5 kg.

Origine Ethnique

La moyenne d'exposition de la population au nintédanib était supérieure de 33 à 50 % chez les patients chinois, taiwanais et indiens, supérieure de 16 % chez les patients japonais, et inférieure de 16 à 22 %

chez les coréens, comparé aux patients caucasiens (après correction par le poids corporel). Les données obtenues chez les patients noirs étaient très limitées mais du même ordre que celles observées chez les patients caucasiens.

Insuffisance hépatique

Dans une étude dédiée de Phase I en dose unique, l'exposition systémique au nintédanib évaluée par la C_{max} et l'ASC a été 2,2 fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère (Child Pugh A ; C_{max} : IC à 90 % : 1,3 – 3,7 et ASC: 1,2 – 3,8) que chez les volontaires sains. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Child Pugh B), l'exposition systémique a été augmentée de 7,6 fois selon la C_{max} (IC à 90 % : 4,4 – 13,2) et 8,7 fois selon l'ASC (IC à 90 % : 5,7 – 13,1) comparativement aux volontaires sains. Les sujets présentant une insuffisance hépatique sévère (Child Pugh C) n'ont pas été étudiés.

Traitement concomitant par pirféridone

L'administration concomitante de nintédanib et pirféridone a été étudiée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique dans une étude spécifique de pharmacocinétique. Le groupe 1 a reçu une dose unique de 150 mg de nintédanib avant et après une phase d'augmentation progressive de dose jusqu'à 801 mg de pirféridone administré trois fois par jour correspondant à l'état d'équilibre (N = 20 patients traités). Le groupe 2 a reçu un traitement de 801 mg de pirféridone trois fois par jour et le profil pharmacocinétique a été établi avant et après un traitement concomitant d'au moins 7 jours par 150 mg de nintédanib deux fois par jour (N = 17 patients traités). Dans le groupe 1, les ratios des moyennes géométriques ajustées (intervalle de confiance [IC] à 90 %) étaient de 93 % (57 % - 151 %) et de 96 % (70 % - 131 %) pour la C_{max} et l'ASC_{0-tz} du nintédanib, respectivement (n = 12 pour la comparaison intra-individuelle). Dans le groupe 2, les ratios des moyennes géométriques ajustées (IC à 90 %) étaient de 97 % (86 % - 110 %) et de 95 % (86 % - 106 %) pour la C_{max} et l'ASC_{0-tz} de la pirféridone, respectivement (n = 12 pour la comparaison intra-individuelle). Cette étude n'a pas mis en évidence d'interaction pharmacocinétique significative entre le nintédanib et la pirféridone lorsqu'ils sont administrés en association (voir rubrique 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicologie générale

Les études de toxicité après administration en dose unique chez le rat et la souris ont montré un faible potentiel de toxicité aiguë du nintédanib. Lors d'études de toxicologie en administration répétée chez le rat, les effets indésirables (tels que épaississement des plaques épiphysaires, lésions des incisives) étaient principalement liés au mécanisme d'action du nintédanib qui est l'inhibition du VEGFR-2. Ces modifications sont connues pour d'autres inhibiteurs du VEGFR-2 et peuvent être considérées comme des effets liés à cette classe.

Des diarrhées et des vomissements, associées à une réduction de la consommation alimentaire et à une perte de poids corporel, ont été observés lors d'études de toxicité chez d'autres animaux que les rongeurs.

Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation des enzymes hépatiques chez le rat, le chien ou le singe cynomolgus. De légères augmentations des enzymes hépatiques, qui n'étaient pas dues à des effets indésirables graves tels que la diarrhée, n'ont été observées que chez le singe Rhésus.

Toxicité sur la reproduction

Chez le rat, une létalité embryo-foetale et des effets tératogènes ont été observés à des niveaux d'exposition inférieurs à l'exposition humaine observée à la dose maximale recommandée journalière chez l'être humain de 150 mg deux fois par jour. Des effets sur le développement du squelette axial et le développement des grosses artères ont également été observés à des niveaux d'exposition infra-thérapeutiques.

Chez le lapin, une létalité embryo-fœtale et des effets tératogènes ont été observés à une exposition environ 3 fois plus élevée que celle observée chez l'humain avec la dose thérapeutique maximale recommandée de 150 mg deux fois par jour. Mais des effets équivoques sur le développement

embryo-foetal du squelette axial et du cœur étaient déjà observés à une exposition inférieure à celle de la dose maximale thérapeutique recommandée de 150 mg 2 fois par jour.

Dans une étude chez le rat, des effets sur le développement pré- et post natal ont été observés à une exposition inférieure à celle obtenue avec la dose maximale recommandée en thérapeutique humaine de 150 mg deux fois par jour.

Une étude de fertilité chez les mâles et le développement embryonnaire précoce jusqu'à l'implantation conduite chez le rat n'a pas révélé d'effets sur le système reproducteur et la fertilité des mâles.

Chez le rat, de petites quantités de nintédanib et/ou de ses métabolites marqués par un isotope radioactif ont été excrétés dans le lait ($\leq 0,5$ % de la dose administrée).

Les études de carcinogénèse d'une durée de deux ans sur la souris et le rat n'ont pas mis en évidence de potentiel carcinogène du nintédanib.

Les études de génotoxicité n'ont indiqué aucun potentiel mutagène de nintédanib.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des capsules

triglycérides à chaîne moyenne
graisse solide
lécithine (de soja) (E322)

Enveloppe de la capsule

gélatine
glycérol (85 %)
dioxyde de titane (E171)
oxyde de fer rouge (E172)
oxyde de fer jaune (E172)

Encre d'impression

gomme laque
oxyde de fer noir (E172)
propylèneglycol (E1520)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ofev 100 mg capsules molles/Ofev 150 mg capsules molles sont disponibles en conditionnement de :

- 30 x 1 capsules molles sous plaquettes thermoformées en aluminium/aluminium, pour délivrance à l'unité
- 60 x 1 capsules molles sous plaquettes thermoformées en aluminium/aluminium, pour délivrance à l'unité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur sur le plan local.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/979/001

EU/1/14/979/002

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 janvier 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim
ALLEMAGNE

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I: résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- À la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Emballage extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ofev 100 mg capsules molles
nintédanib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque capsule contient 100 mg de nintédanib (sous forme d'ésilate)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la lécithine de soja. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 x 1 capsules molles
60 x 1 capsules molles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ofev 100 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code produit]
SN: {numéro} [numéro de série]
NN: {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**Emballage extérieur****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Ofev 150 mg capsules molles
nintédanib

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque capsule contient 150 mg de nintédanib (sous forme d'ésilate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de la lécithine de soja. Consulter la notice pour de plus amples informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 x 1 capsules molles
60 x 1 capsules molles

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/14/979/003

EU/1/14/979/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ofev 150 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC: {numéro} [code produit]

SN: {numéro} [numéro de série]

NN: {numéro} [numéro de remboursement national ou autre numéro national d'identification du médicament]

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ofev 100 mg capsules
nintédanib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ne pas ouvrir avant l'utilisation.

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

Plaquette thermoformée

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ofev 150 mg capsules
nintédanib

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Boehringer Ingelheim (logo)

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ne pas ouvrir avant l'utilisation.

B. NOTICE

Notice : information du patient

Ofev 100 mg capsules molles Nintédanib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Ofev et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ofev
3. Comment prendre Ofev
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ofev
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ofev et dans quels cas est-il utilisé

Ofev contient la substance active nintédanib ; il est utilisé pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie dans laquelle le tissu de vos poumons devient progressivement plus épais, rigide et cicatriciel. De ce fait, ce tissu cicatriciel réduit la capacité de transfert de l'oxygène des poumons vers la circulation sanguine et il devient difficile de respirer profondément. Ofev aide à réduire le tissu cicatriciel et la rigidité des poumons.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ofev

Ne prenez jamais Ofev :

- si vous êtes allergique au nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Ofev,

- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes hépatiques,
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes rénaux,
- si vous avez ou avez déjà eu une prédisposition au risque de saignement,
- si vous prenez des médicaments anticoagulants (tels que la warfarine, la phenprocoumone ou l'héparine),
- si vous prenez de la pirféridone, car cela peut augmenter le risque de diarrhées, de nausées, de vomissements et de problèmes hépatiques,
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques (par exemple une crise cardiaque),

- si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale. Le nintédanib peut affecter la cicatrisation de vos plaies. Par conséquent, votre traitement par Ofev sera généralement arrêté pendant un certain temps si vous devez subir une intervention. Votre médecin décidera quand reprendre le traitement avec ce médicament.

Votre médecin vous prescrira certains examens sanguins, par exemple pour vérifier votre fonction hépatique. Votre médecin vous informera des résultats de ces examens et décidera si vous êtes en mesure de recevoir Ofev.

Quand vous prenez ce médicament, informez immédiatement votre médecin,

- si vous avez de la diarrhée. Il est important de traiter la diarrhée de manière précoce (voir la rubrique 4) ;
- si vous vomissez ou si vous avez des nausées;
- si vous présentez des symptômes inexpliqués comme l'apparition d'une coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), des urines foncées ou brunes (couleur thé), des douleurs dans la partie supérieure droite de votre abdomen, des saignements ou des ecchymoses apparaissant plus facilement que d'habitude ou que vous ressentez une fatigue inhabituelle ou inexpliquée. Il pourrait s'agir de symptômes d'une atteinte grave du foie;
- si vous ressentez une douleur intense au niveau de l'estomac, si vous avez de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, une rigidité abdominale ou une sensation de ballonnement, car cela pourrait être des symptômes indiquant une perforation gastro-intestinale. Informez également votre médecin si vous avez déjà eu des ulcères gastro-intestinaux ou des diverticules de l'intestin ou si vous êtes traités de façon concomitante par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (utilisés pour traiter les douleurs et l'inflammation) ou des corticostéroïdes (utilisés pour traiter l'inflammation et les allergies), car cela peut augmenter le risque de perforation gastro-intestinale;
- si vous ressentez une douleur, un gonflement, une rougeur, de la chaleur dans un membre car cela pourrait être des symptômes indiquant la présence d'un caillot sanguin dans l'une de vos veines;
- si vous ressentez une oppression ou une douleur au niveau de la poitrine, généralement du côté gauche du corps, une douleur dans le cou, la mâchoire, l'épaule ou le bras, si vous avez des palpitations cardiaques, si vous présentez un essoufflement, si vous avez des nausées ou des vomissements, car cela pourrait être des symptômes d'une crise cardiaque ;
- si vous avez des saignements importants, quels qu'ils soient.

Enfants et adolescents

Ofev ne doit pas être pris par des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Ofev

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance.

Ofev peut interagir avec d'autres médicaments. Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent augmenter le taux de nintédanib dans votre sang et peuvent donc augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4) :

- kétoconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques)
- érythromycine (un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes)
- cyclosporine (un médicament qui agit sur votre système immunitaire)

Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent diminuer le taux de nintédanib dans votre sang et donc réduire l'efficacité d'Ofev :

- rifampicine (un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose)
- carbamazépine, phénytoïne (médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie)
- millepertuis (plante médicinale utilisée pour traiter la dépression)

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre ce médicament pendant la grossesse, car il peut nuire à l'enfant que vous portez et provoquer des anomalies congénitales.

Des méthodes efficaces de contraception associant des moyens contraceptifs mécaniques (ex : préservatifs) doivent être utilisées par les femmes pendant le traitement par Ofev et pendant au moins 3 mois après la dernière prise de Ofev.

Demandez conseil à votre médecin pour des méthodes de contraception efficace et qui sont le mieux adaptées pour vous.

Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes enceinte pendant le traitement par Ofev.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Ofev, car il peut y avoir un risque d'effet délétère pour l'enfant allaité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ofev peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines si vous vous sentez mal.

Ofev contient de la lécithine de soja

Si vous êtes allergique au soja ou à l'arachide, n'utilisez pas ce médicament (voir la rubrique 2).

3. Comment prendre Ofev

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'une capsule de 100 mg deux fois par jour (soit un total de 200 mg par jour). Prenez les capsules à 12 heures d'intervalle, approximativement à la même heure chaque jour, par exemple une capsule le matin et une capsule le soir. Ceci assure le maintien d'une quantité constante de nintédanib dans votre circulation sanguine.

Avalez les capsules entières avec de l'eau, sans les mâcher ni les écraser. Il est recommandé de prendre les capsules avec des aliments, c'est-à-dire pendant ou juste avant ou après un repas.

Ne prenez pas plus que la dose recommandée de deux capsules d'Ofev 100 mg par jour.

Si vous ne tolérez pas la dose recommandée de deux capsules d'Ofev 100 mg par jour (voir les effets indésirables possibles dans la rubrique 4), votre médecin peut vous conseiller d'arrêter de prendre ce médicament. Ne réduisez pas la dose et n'arrêtez pas le traitement de vous-même sans avoir tout d'abord consulté votre médecin.

Si vous avez pris plus d'Ofev que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Ofev

Ne prenez pas deux capsules à la fois si vous avez oublié de prendre la dose précédente. Vous devez prendre la dose suivante d'Ofev 100 mg comme programmé, à l'heure prévue recommandée par votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Ofev

N'arrêtez pas le traitement par Ofev sans avoir auparavant consulté votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, tant que votre médecin vous l'aura prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez faire particulièrement attention si vous ressentez les effets indésirables suivants pendant votre traitement par Ofev :

Diarrhée (*très fréquent, peut toucher plus d'1 personne sur 10*) :

Une diarrhée peut entraîner une déshydratation : une perte de liquide et de sels importants (électrolytes, tels que le sodium et le potassium) de votre corps. Dès les premiers signes de diarrhée, buvez beaucoup de liquide et contactez immédiatement votre médecin. Démarrez dès que possible un traitement anti-diarrhéique approprié, par exemple par le lopéramide.

Les autres effets indésirables suivants ont été observés au cours d'un traitement avec ce médicament :

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- Nausées
- Douleurs abdominales
- Résultats anormaux des tests hépatiques sanguins.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Vomissements
- Perte d'appétit
- Perte de poids
- Saignement
- Éruption cutanée

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Pancréatite
- Atteintes hépatiques graves
- Faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux en raison d'un taux élevé de bilirubine (ictère ou jaunisse)
- Démangeaisons
- Crise cardiaque

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Insuffisance rénale

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ofev

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la plaquette thermoformée contenant les capsules est ouverte ou si une capsule est abîmée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ofev

- La substance active est le nintédanib. Chaque capsule contient 100 mg de nintédanib (sous forme d'ésilate)
- Les autres composants sont :
 - Contenu de la capsule : Triglycérides à chaîne moyenne, graisse solide, lécithine de soja (E322)
 - Enveloppe de la capsule : Gélatine, glycérol (85 %), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172)
 - Encre d'impression : Gomme laque, oxyde de fer noir (E172), propylèneglycol (E1520)

Qu'est-ce que Ofev et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules Ofev 100 mg sont des capsules de gélatine molle, de couleur pêche, opaques et oblongues portant sur une face, imprimés en noir, le logo des laboratoires Boehringer Ingelheim et le chiffre « 100 ».

Deux tailles de conditionnement d'Ofev 100 mg capsules sont disponibles :

- 30 x 1 capsules molles en plaquettes thermoformées en aluminium/aluminium, pour délivrance à l'unité
- 60 x 1 capsules molles en plaquettes thermoformées en aluminium/aluminium, pour délivrance à l'unité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

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

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Notice : information du patient

Ofev 150 mg capsules molles Nintédanib

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Ofev et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ofev
3. Comment prendre Ofev
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ofev
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Ofev et dans quels cas est-il utilisé

Ofev contient la substance active nintédanib ; il est utilisé pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie dans laquelle le tissu de vos poumons devient progressivement plus épais, rigide et cicatriciel. De ce fait, ce tissu cicatriciel réduit la capacité de transfert de l'oxygène des poumons vers la circulation sanguine et il devient difficile de respirer profondément. Ofev aide à réduire le tissu cicatriciel et la rigidité des poumons.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Ofev

Ne prenez jamais Ofev :

- si vous êtes allergique au nintédanib, à l'arachide ou au soja, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Ofev,

- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes hépatiques,
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes rénaux,
- si vous avez ou avez déjà eu une prédisposition au risque de saignement,
- si vous prenez des médicaments anticoagulants (tels que la warfarine, la phenprocoumone ou l'héparine),
- si vous prenez de la pirféridone, car cela peut augmenter le risque de diarrhées, de nausées, de vomissements et de problèmes hépatiques,
- si vous avez ou avez déjà eu des problèmes cardiaques (par exemple une crise cardiaque),

- si vous avez récemment subi une intervention chirurgicale. Le nintédanib peut affecter la cicatrisation de vos plaies. Par conséquent, votre traitement par Ofev sera généralement arrêté pendant un certain temps si vous devez subir une intervention. Votre médecin décidera quand reprendre le traitement avec ce médicament.

Votre médecin vous prescrira certains examens sanguins, par exemple pour vérifier votre fonction hépatique. Votre médecin vous informera des résultats de ces examens et décidera si vous êtes en mesure de recevoir Ofev.

Quand vous prenez ce médicament, informez immédiatement votre médecin,

- si vous avez de la diarrhée. Il est important de traiter la diarrhée de manière précoce (voir la rubrique 4) ;
- si vous vomissez ou si vous avez des nausées;
- si vous présentez des symptômes inexpliqués comme l'apparition d'une coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), des urines foncées ou brunes (couleur thé), des douleurs dans la partie supérieure droite de votre abdomen, des saignements ou des ecchymoses apparaissant plus facilement que d'habitude ou que vous ressentez une fatigue inhabituelle ou inexpliquée. Il pourrait s'agir de symptômes d'une atteinte grave du foie;
- si vous ressentez une douleur intense au niveau de l'estomac, si vous avez de la fièvre, des frissons, des nausées, des vomissements, une rigidité abdominale ou une sensation de ballonnement, car cela pourrait être des symptômes indiquant une perforation gastro-intestinale. Informez également votre médecin si vous avez déjà eu des ulcères gastro-intestinaux ou des diverticules de l'intestin, ou si vous êtes traités de façon concomitante par des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (utilisés pour traiter les douleurs et l'inflammation) ou des corticostéroïdes (utilisés pour traiter l'inflammation et les allergies), car cela peut augmenter le risque de perforation gastro-intestinale;
- si vous ressentez une douleur, un gonflement, une rougeur, de la chaleur dans un membre car cela pourrait être des symptômes indiquant la présence d'un caillot sanguin dans l'une de vos veines;
- si vous ressentez une oppression ou une douleur au niveau de la poitrine, généralement du côté gauche du corps, une douleur dans le cou, la mâchoire, l'épaule ou le bras, si vous avez des palpitations cardiaques, si vous présentez un essoufflement, si vous avez des nausées ou des vomissements, car cela pourrait être des symptômes d'une crise cardiaque ;
- si vous avez des saignements importants, quels qu'ils soient.

Enfants et adolescents

Ofev ne doit pas être pris par des enfants ou des adolescents de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Ofev

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris des médicaments à base de plantes et des médicaments obtenus sans ordonnance.

Ofev peut interagir avec d'autres médicaments. Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent augmenter le taux de nintédanib dans votre sang et peuvent donc augmenter le risque d'effets indésirables (voir rubrique 4) :

- kétoconazole (un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques)
- érythromycine (un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes)
- cyclosporine (un médicament qui agit sur votre système immunitaire)

Les médicaments suivants sont des exemples de médicaments qui peuvent diminuer le taux de nintédanib dans votre sang et donc réduire l'efficacité d'Ofev :

- rifampicine (un antibiotique utilisé pour traiter la tuberculose)
- carbamazépine, phénytoïne (médicaments utilisés pour traiter les crises d'épilepsie)
- millepertuis (plante médicinale utilisée pour traiter la dépression)

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre ce médicament pendant la grossesse, car il peut nuire à l'enfant que vous portez et provoquer des anomalies congénitales.

Des méthodes efficaces de contraception associant des moyens contraceptifs mécaniques (ex : préservatifs) doivent être utilisées par les femmes pendant le traitement par Ofev et pendant au moins 3 mois après la dernière prise de Ofev.

Demandez conseil à votre médecin pour des méthodes de contraception efficace et qui sont le mieux adaptées pour vous.

Informez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes enceinte pendant le traitement par Ofev.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Ofev, car il peut y avoir un risque d'effet délétère pour l'enfant allaité.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ofev peut avoir une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines si vous vous sentez mal.

Ofev contient de la lécithine de soja

Si vous êtes allergique au soja ou à l'arachide, n'utilisez pas ce médicament (voir la rubrique 2).

3. Comment prendre Ofev

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée est d'une capsule de 150 mg deux fois par jour (soit un total de 300 mg par jour). Prenez les capsules à 12 heures d'intervalle, approximativement à la même heure chaque jour, par exemple une capsule le matin et une capsule le soir. Ceci assure le maintien d'une quantité constante de nintédanib dans votre circulation sanguine. Avalez les capsules entières avec de l'eau, sans les mâcher ni les écraser. Il est recommandé de prendre les capsules avec des aliments, c'est-à-dire pendant ou juste avant ou après un repas.

Ne prenez pas plus que la dose recommandée de deux capsules d'Ofev 150 mg par jour.

Si vous ne tolérez pas la dose recommandée de deux capsules d'Ofev 150 mg par jour (voir les effets indésirables possibles dans la rubrique 4), votre médecin peut réduire la dose journalière d'Ofev. Ne réduisez pas la dose et n'arrêtez pas le traitement de vous-même sans avoir tout d'abord consulté votre médecin.

Votre médecin peut réduire la dose recommandée à 100 mg deux fois par jour (soit un total de 200 mg par jour). Dans ce cas, votre médecin prescrira des capsules d'Ofev 100 mg pour votre traitement. Ne prenez pas plus de la dose recommandée de deux capsules d'Ofev 100 mg par jour si votre dose journalière a été réduite à 200 mg par jour.

Si vous avez pris plus d'Ofev que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre Ofev

Ne prenez pas deux capsules à la fois si vous avez oublié de prendre la dose précédente. Vous devez prendre la dose suivante d'Ofev 150 mg comme programmé, à l'heure prévue recommandée par votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous arrêtez de prendre Ofev

N'arrêtez pas le traitement par Ofev sans avoir auparavant consulté votre médecin. Il est important de prendre ce médicament chaque jour, tant que votre médecin vous l'aura prescrit.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Vous devez faire particulièrement attention si vous ressentez les effets indésirables suivants pendant votre traitement par Ofev :

Diarrhée (*très fréquent, peut toucher plus d'1 personne sur 10*) :

Une diarrhée peut entraîner une déshydratation : une perte de liquide et de sels importants (électrolytes, tels que le sodium et le potassium) de votre corps. Dès les premiers signes de diarrhée, buvez beaucoup de liquide et contactez immédiatement votre médecin. Démarrez dès que possible un traitement anti-diarrhéique approprié, par exemple par le loperamide.

Les autres effets indésirables suivants ont été observés au cours d'un traitement avec ce médicament :

Effets indésirables très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- Nausées
- Douleurs abdominales
- Résultats anormaux des tests hépatiques sanguins.

Effets indésirables fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Vomissements
- Perte d'appétit
- Perte de poids
- Saignement
- Éruption cutanée

Effets indésirables peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Pancréatite
- Atteintes hépatiques graves
- Faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- Pression artérielle élevée (hypertension)
- Coloration jaune de la peau et du blanc des yeux en raison d'un taux élevé de bilirubine (ictère ou jaunisse)
- Démangeaisons
- Crise cardiaque

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Insuffisance rénale

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Ofev

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette thermoformée. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la plaquette thermoformée contenant les capsules est ouverte ou si une capsule est abîmée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Ofev

- La substance active est le nintédanib. Chaque capsule contient 150 mg de nintédanib (sous forme d'ésilate).
- Les autres composants sont :
 - Contenu de la capsule : Triglycérides à chaîne moyenne, graisse solide, lécithine de soja (E322)
 - Enveloppe de la capsule : Gélatine, glycérol (85 %), dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172)
 - Encre d'impression : Gomme laque, oxyde de fer noir (E172), propylèneglycol (E1520)

Qu'est-ce que Ofev et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules Ofev 150 mg sont des capsules de gélatine molle, de couleur marron, opaques et oblongues portant sur une face, imprimés en noir, le logo des laboratoires Boehringer Ingelheim et le chiffre « 150 ».

Deux tailles de conditionnement d'Ofev 150 mg capsules sont disponibles :

- 30 x 1 capsules molles en plaquettes thermoformées en aluminium/aluminium, pour délivrance à l'unité
- 60 x 1 capsules molles en plaquettes thermoformées en aluminium/aluminium, pour délivrance à l'unité

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

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

Fabricant

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

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS
Tlf: +47 66 76 13 00

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.