

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

VARGATEF
NINTEDANIB

Composición

Cada cápsula blanda contiene
Nintedanib

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SECCIÓN PRODUCTOS NUEVOS	
03 SEP 2020	
N° Ref.:	MT 1313953/20
N° Registro:	F-22080/20
Firma Profesional:	[Firma]

100 mg ó 150 mg

Excipientes **c.s.**: ~~Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina, gelatina, glicerina, dióxido de titanio, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, goma laca, óxido de hierro negro, c.s.~~

De acuerdo a la última fórmula autorizada en el registro sanitario.

INDICACIONES

1. **Vargatef** está indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de los pacientes adultos con cáncer pulmonar no microcítico (CPNM) localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea [1].
2. **Vargatef** está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI), en adultos [2].
3. **Vargatef** también está indicado para el tratamiento de otras enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo [3].
4. **Vargatef** está indicado para disminuir la tasa de decrecimiento de la función pulmonar en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD) [4].

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN RECOMENDADA**1. Para pacientes con cáncer pulmonar**

El tratamiento con Vargatef debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el uso de terapias oncológicas.

Para obtener información sobre la posología, el modo de administración y las modificaciones de la dosis de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

La dosis recomendada de Vargatef es 200 mg dos veces al día administrada con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí, en los días 2 a 21 de un ciclo de tratamiento estándar de docetaxel de 21 días [5;6].

Vargatef no debe ser administrado el mismo día de la administración de la quimioterapia de docetaxel (= día 1) [5;6].

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada de 400 mg [1;5;8].

Tras la discontinuación de docetaxel, los pacientes pueden continuar el tratamiento con Vargatef mientras se observe un beneficio clínico o bien hasta que se produzca una toxicidad inaceptable [1;5;6].

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

2. *Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica*

El tratamiento con **Vargatef** debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las cuales **Vargatef** está indicado.

La dosis recomendada de **Vargatef** es 150 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

No se debe exceder la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg [2].

Ajustes de la dosis*1. Para pacientes con cáncer pulmonar*

Como medida inicial para el manejo de las reacciones adversas (ver Tabla 1 y 2), el tratamiento con **Vargatef** se debe suspender temporalmente hasta que la reacción adversa específica se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento (a grado 1 o valor basal). El tratamiento con **Vargatef** se puede reanudar en una dosis menor. Se recomienda realizar ajustes escalonados de la dosis a razón de 100 mg por día (es decir, una reducción de 50 mg por cada toma diaria) sobre la base del perfil individual de seguridad y tolerabilidad del paciente, según se describe en la **Tabla 1** y **Tabla 2**.

En el caso de que la(s) reacción(es) adversa(s) persista(n), es decir, si el paciente no tolera el régimen de dos tomas diarias de 100 mg cada una, se deberá interrumpir definitivamente el tratamiento con **Vargatef** [1;5;6].

En el caso de elevaciones específicas de aspartato aminotransferasa (AST) / alanina aminotransferasa (ALT) a valores equivalentes a > 3 veces el límite superior del rango normal (*upper limit of normal*, ULN) en combinación con un incremento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces ULN y un nivel de fosfatasa alcalina (ALKP) < 2 veces el ULN (ver Tabla 2), se debe suspender el tratamiento con **Vargatef**. A menos que exista una causa alternativa confirmada, **Vargatef** se debe interrumpir definitivamente (ver sección Advertencias y precauciones especiales).

Tabla 1 Ajustes de dosis recomendados para **Vargatef** en caso de diarrea, vómitos y otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas, excepto elevaciones de las enzimas hepáticas (ver Tabla 2)

Grado CTCAE* de las reacciones adversas	Ajuste de dosis
Diarrea igual a grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico** <i>o bien</i> Diarrea > grado 3	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación a grado 1 o valor basal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	de considerarse necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Vómitos ** > grado 2 y/o Náuseas > grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antiemético**	
Otra reacción adversa hematológica o no hematológica > grado 3	

*CTCAE: Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*)

** Véase también la sección *Advertencias y precauciones especiales*

Tabla 2 Ajustes de dosis recomendados para **Vargatef** en caso de elevaciones de AST y/o ALT y elevaciones de la bilirrubina

Elevaciones de la AST / ALT y de la bilirrubina	Ajuste de dosis
Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 2,5 veces ULN en combinación con elevación de la bilirrubina total a $\geq 1,5$ veces ULN <i>o bien</i> Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 5 x ULN	Tras la interrupción del tratamiento y la recuperación de los valores de las transaminasas a un nivel $\leq 2,5$ veces ULN en combinación con el retorno de la bilirrubina al rango normal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y (en el caso de que se considere necesaria una 2da. reducción de la dosis) de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Elevación de los valores de AST y/o ALT a > 3 veces ULN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 2 veces ULN y ALKP < 2 veces ULN	A menos que exista una causa alternativa confirmada, Vargatef se debe interrumpir definitivamente.

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa;
ALKP: Fosfatasa alcalina; ULN: Límite superior del rango normal (*upper limit of normal*)

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de las reacciones adversas (véanse las secciones *Advertencias y precauciones especiales*, *Reacciones adversas*) de **Vargatef** podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporal de la

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

administración del fármaco hasta que la reacción adversa en cuestión se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con **Vargatef** se podrá reanudar en la dosis completa (150 mg dos veces al día) o con una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, se debe discontinuar el tratamiento con **Vargatef** [2].

En el caso de interrupciones a raíz de elevaciones de la transaminasa (AST o ALT) > 3 veces el límite superior del rango normal (*upper limit of normal*, ULN), una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con **Vargatef** se podrá reiniciar en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego se podrá incrementar hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día). [9] (véanse las secciones *Advertencias y precauciones especiales, Reacciones adversas*).

Poblaciones especiales*Población pediátrica*

La seguridad y la eficacia de **Vargatef** en pacientes pediátricos **de 0 a 18 años** no han sido estudiadas en estudios clínicos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias en general en lo que respecta a la seguridad y la eficacia en los pacientes de edad avanzada en comparación con los pacientes menores de 65 años de edad [5;6]. No se requiere ajuste de la dosis inicial en función de la edad del paciente (véase la sección *Farmacocinética*) [10].

Raza

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere *a priori* ningún ajuste de la dosis de **Vargatef** (véanse las secciones *Poblaciones especiales, Advertencias y precauciones especiales, , Farmacocinética*) [10]. Son limitados los datos de seguridad disponibles en relación con los pacientes de raza negra.

Peso corporal

Sobre la base de los análisis de farmacocinética poblacional, no se requiere *a priori* ningún ajuste de la dosis de **Vargatef** (véase la sección *Farmacocinética*) [10].

Insuficiencia renal

Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se excreta a través de los riñones (véase la sección *Farmacocinética*). No se requiere un ajuste de la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina CrCL < 30 mL/min) [2,5;6;10-13].

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg***Insuficiencia hepática*

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90 %). La exposición aumentó en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B; véase la sección *Farmacocinética*).

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

No se requiere ningún ajuste de la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve sobre la base de los datos clínicos disponibles (Child Pugh A; véase la sección *Advertencias y precauciones especiales*).

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de **Vargatef** es 100 mg dos veces al día con un intervalo de aproximadamente 12 horas entre sí.

Se debe considerar la interrupción o suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas, en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). [14]

La seguridad y la eficacia de nintedanib no han sido investigadas en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B o C. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con **Vargatef** en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C); véase la sección *Farmacocinética* [2–4; 6; 10; 15–19].

Modo de administración

Las cápsulas de **Vargatef** deben tomarse por vía oral, preferentemente con alimentos; deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse [5; 6; 20]. En el caso de omitirse una dosis, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. En el caso de omitirse una dosis, no debe administrarse una dosis adicional.

~~MODO DE EMPLEO / MANIPULACIÓN~~

~~No corresponde.~~

CONTRAINDICACIONES

Vargatef está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a nintedanib, al maní o a la soja, o a cualquiera de sus excipientes (véase el anexo *Composición del producto*).

Vargatef está contraindicado durante el embarazo (véanse las secciones *Embarazo, Lactancia y Fertilidad, Toxicología*).

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

Para obtener información sobre las contraindicaciones de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg****ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES**Trastornos gastrointestinales**1. Para pacientes con cáncer pulmonar****• Diarrea**

La diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia y se presentó en estrecha asociación temporal con la administración de docetaxel (véase la *Reacciones adversas*). En el estudio clínico LUME-Lung 1 (véase la sección *Estudios clínicos*), la mayoría de los pacientes tuvieron diarrea leve o moderada. El 6,3 % de los pacientes tuvieron diarrea de grado ≥ 3 en el caso del tratamiento combinado en comparación con un 3,6 % en los pacientes tratados con docetaxel sólo. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros signos con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporal o definitiva del tratamiento con **Vargatef** (véase la sección *Posología y administración*).

• Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos, en la mayoría de los casos de severidad leve a moderada, fueron eventos adversos gastrointestinales informados con frecuencia (véase la sección *Reacciones adversas*). Si los síntomas persisten a pesar de la instauración de atención médica de soporte adecuada (lo que incluye tratamiento antiemético), puede ser necesaria una reducción de la dosis o bien la interrupción temporal o definitiva del tratamiento con **Vargatef** (véase la sección *Posología y administración*).

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación con o sin desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal [21]. En el caso de deshidratación, se requiere la administración de electrolitos y líquidos. Deben controlarse los niveles plasmáticos de electrolitos en el caso de producirse eventos adversos gastrointestinales relevantes.

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica**• Diarrea**

En los estudios clínicos (véase la sección *Estudios clínicos*), la diarrea fue el evento gastrointestinal informado con mayor frecuencia. En la mayoría de los pacientes, el evento fue de intensidad leve a moderada y se produjo dentro de los primeros 3 meses de tratamiento. En los estudios INPULSIS realizados en pacientes en FPI, se informó diarrea en el 62,4 % de los pacientes tratados con **Vargatef** versus el 18,4 % de los pacientes tratados con placebo). La diarrea condujo a una reducción de la dosis en el 10,7 % de los pacientes y a la discontinuación de **Vargatef** en el 4,4 % de los pacientes [9]. En el estudio INBUILD realizado en pacientes con otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo, se informó diarrea en el 66,9 % versus el 23,9 % de los pacientes tratados con **Vargatef** y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de **Vargatef** en el 16,0 % de los pacientes y a la interrupción del tratamiento con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Vargatef en el 5,7 % de los pacientes [3; 22]. En el estudio SENSIS realizado en pacientes con SSc-ILD, se informó diarrea en el 75,7 % versus el 31,6 % de los pacientes tratados con **Vargatef** y placebo, respectivamente. La diarrea condujo a una reducción de la dosis de **Vargatef** en el 22,2 % de los pacientes y a la interrupción de **Vargatef** en el 6,9 % de los pacientes [4; 23]. (véase la sección Reacciones adversas).

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con hidratación adecuada y con medicamentos antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento con **Vargatef** podrá reanudarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). En el caso de que persista un cuadro de diarrea grave a pesar del tratamiento sintomático, deberá interrumpirse el tratamiento con **Vargatef**.

- *Náuseas y vómitos*

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia (véase la sección Reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. En los estudios INPULSIS, las náuseas condujeron a la discontinuación del tratamiento con **Vargatef** en el 2,0 % de los pacientes y los vómitos condujeron a la discontinuación de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes. En el estudio INBUILD, la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción de tratamiento con **Vargatef** fue de 0,3 % y 0,9 % respectivamente [3;22]. En el estudio SENSIS, la frecuencia de náuseas y vómitos que causaron la interrupción del tratamiento con **Vargatef** fue del 2,1 % y 1,4 %, respectivamente [4; 23].

Si los síntomas persisten a pesar de haber instaurado un tratamiento de soporte adecuado (lo que incluye terapia antiemética), puede ser necesario implementar una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. El tratamiento se podrá reanudar en una dosis reducida (100 mg dos veces al día) o en la dosis completa (150 mg dos veces al día). Ante la presencia de síntomas severos que persistan, se deberá discontinuar el tratamiento con **Vargatef**.

La diarrea y los vómitos pueden producir deshidratación y / o desequilibrio electrolítico, lo que podría conducir a un deterioro de la función renal [21; 24]

Neutropenia y septicemia

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

Se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado CTCAE > 3 en los pacientes tratados con **Vargatef** en combinación con docetaxel en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel sólo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril.

Se deben controlar los recuentos hematológicos durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel. Se debe efectuar un control frecuente mediante hemogramas completos al comienzo de cada ciclo de tratamiento y alrededor del nadir en los pacientes que reciban tratamiento con nintedanib en combinación con docetaxel, y según esté clínicamente indicado tras la administración del último ciclo de la combinación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Función hepática

La seguridad y la eficacia de **Vargatef** no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o severa (Child Pugh C). Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con **Vargatef** en dichos pacientes.

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos (ver las secciones *Posología y administración*, *Farmacocinética* [17-19])

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se ha informado lesión hepática grave con desenlace mortal [25]. Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

Se deben investigar los niveles de transaminasas, ALKP y bilirrubina al iniciar un tratamiento combinado de **Vargatef** más docetaxel. Los valores de tales parámetros se deben controlar según esté clínicamente indicado o bien a intervalos periódicos durante el tratamiento, es decir, en la fase de combinación con docetaxel al comienzo de cada ciclo de tratamiento y con una frecuencia mensual en el caso de que **Vargatef** se continúe como monoterapia tras la interrupción del docetaxel.

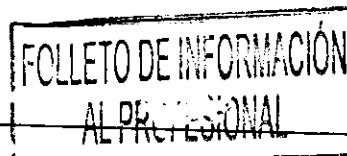
Si se detectaran elevaciones relevantes de las enzimas hepáticas, podría ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporalmente o definitivamente el tratamiento con **Vargatef** (véase la sección *Posología y administración/Tabla 2*). Se deben investigar las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas y se deben tomar las medidas necesarias según sea pertinente.

En el caso de cambios específicos en los valores de los parámetros hepáticos (AST/ALT > 3 veces ULN en combinación con bilirrubina total \geq 2 veces ULN y ALKP < 2 veces ULN), se debe suspender el tratamiento con **Vargatef**. A menos que exista una causa alternativa confirmada, **Vargatef** se debe interrumpir definitivamente (véase la sección *Posología y administración/Tabla 2*).

Las mujeres y los pacientes de raza asiática tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes y tuvo una correlación inversa con el peso corporal, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas (véase la sección *Farmacocinética*).

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo. [26]

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Sobre la base de que existe una mayor exposición, es posible que los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) corran más riesgos de sufrir eventos adversos. Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A) deben tratarse con una dosis reducida de **Vargatef** (ver las secciones *Posología y administración, Farmacocinética*) [17-19].

Se han observado casos de lesión hepática producida por medicamentos con el tratamiento con nintedanib. En el período posterior a la comercialización, se han informado casos serios y casos no serios de lesión hepática producida por el medicamento, incluso lesión hepática grave con desenlace mortal.

La mayoría de los eventos hepáticos ocurren dentro de los primeros tres meses de tratamiento. Por lo tanto, deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas al iniciarse el tratamiento con **Vargatef** a intervalos periódicos durante los primeros tres meses de tratamiento y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado [25].

Las elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, gamma glutamiltransferasa (GGT)) y de los valores de bilirrubina fueron reversibles con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento, en la mayoría de los casos.

En el caso de detectar elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite superior del rango normal (ULN), se recomienda la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con **Vargatef** y el monitoreo estrecho del paciente. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores iniciales, el tratamiento con **Vargatef** se podrá incrementar nuevamente a la dosis completa (150 mg dos veces al día) o bien reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa. (véase la sección *Posología y administración*). Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de lesión hepática, p. ej., ictericia, se deberá interrumpir en forma definitiva el tratamiento con **Vargatef**. Se deben investigar las causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas. [9]

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), los de raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas.

La exposición a nintedanib se incrementó de manera lineal en función de la edad de los pacientes, lo que también puede dar lugar a un mayor riesgo de desarrollar elevaciones de las enzimas hepáticas (véase la sección *Farmacocinética*).

Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten estos factores de riesgo. [23]

Hemorragia

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado [27]. En el estudio clínico (LUME-Lung 1) con **Vargatef**, la frecuencia de sangrado en ambos grupos de tratamiento resultó comparable. La epistaxis leve a moderada representó el evento hemorrágico más frecuente. No hubo desequilibrios en los sangrados respiratorios o mortales, y no se reportó ningún caso de sangrado intracerebral. La mayoría de los eventos de sangrado fatales estuvieron asociados con tumores. [28].

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**

En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales. En los pacientes que presentan eventos hemorrágicos de grado 3/4, deben evaluarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de continuar el tratamiento con **Vargatef** y puede considerarse la interrupción de **Vargatef**. Si se reanuda el tratamiento con **Vargatef**, se recomienda una dosis diaria reducida (véase la sección *Posología y administración/Tabla 1*). [29]

Los pacientes con sangrado pulmonar reciente (> 2,5 mL de sangre roja) y los pacientes con tumores de ubicación anatómica central con evidencia radiográfica de invasión local de grandes vasos sanguíneos o evidencia radiográfica de tumores necróticos o cavitarios han sido excluidos de los estudios clínicos. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento con **Vargatef** en dichos pacientes.

- Metástasis cerebrales

- *Metástasis cerebrales estables*

No se observó ningún incremento de la frecuencia de sangrado cerebral en los pacientes con metástasis cerebrales pretratadas adecuadamente que habían estado estables durante \geq 4 semanas antes del inicio del tratamiento con **Vargatef**. No obstante ello, dichos pacientes deben ser sometidos a un estrecho control en pos de signos y síntomas de sangrado cerebral.

- *Metástasis cerebrales activas*

Los pacientes con metástasis de cerebro activas fueron excluidos de los estudios clínicos, y no se recomienda el tratamiento con **Vargatef** en dichos pacientes.

- Anticoagulación terapéutica

No existen datos disponibles en relación con los pacientes afectados por una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que están recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante previo al inicio del tratamiento con **Vargatef**. En los pacientes que están recibiendo un tratamiento crónico con dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular o ácido acetilsalicílico, no se observó ningún incremento en la frecuencia de sangrado. Se permitió la continuación de la toma de **Vargatef** en los pacientes que desarrollaron eventos tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron tratamiento anticoagulante, y no se observó una mayor frecuencia de eventos de sangrado en dichos pacientes. Los pacientes que estén recibiendo terapia concomitante con anticoagulantes, tales como warfarina o fenprocoumona, deben ser sometidos a controles regulares para detectar posibles cambios en los valores de tiempo de protrombina o de INR o bien episodios de sangrado clínico.

2. *Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica*

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado [27].

En los estudios clínicos con **Vargatef**, la frecuencia de pacientes que tuvieron eventos adversos de sangrado fue ligeramente más alta en los pacientes tratados con **Vargatef** o fue similar entre los grupos de tratamiento (**Vargatef** 10,3 % versus placebo 7,8 % para INPULSIS; **Vargatef** 11,1 % versus placebo 12,7 % para INBUILD; **Vargatef** 11,1 % versus placebo 8,3 % para SENSICIS) La

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

epistaxis no seria fue el evento hemorrágico informado con mayor frecuencia. Los eventos hemorrágicos serios se produjeron con frecuencias bajas en los 2 grupos de tratamiento (**Vargatef** 1,3 % versus placebo 1,4 % para INPULSIS; **Vargatef** 0,9 % versus placebo 1,5 % para INBUILD; **Vargatef** 1,4 % versus placebo 0,7% para SENSCIS) [3; 4; 9; 22; 23].

Los pacientes que tenían un riesgo conocido de sangrado, lo que incluye a los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que estaban recibiendo una dosis completa de tratamiento anticoagulante, no fueron incluidos en los estudios clínicos. Por lo tanto, el tratamiento con **Vargatef** en estos pacientes se podrá implementar únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado. En el período posterior a la comercialización, se han observado eventos hemorrágicos serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales [30].

Eventos tromboembólicos arteriales

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

La frecuencia de eventos de tromboembolia arterial fue comparable entre los dos grupos de tratamiento en el estudio 1199.13, de fase III (LUME-Lung 1). Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de este estudio. No obstante ello, se observó una frecuencia incrementada de eventos tromboembólicos arteriales en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tratados con monoterapia de nintedanib. [28]

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios clínicos,

En los estudios clínicos, los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes (**Vargatef** 2,5 % versus placebo 0,7 % para INPULSIS; **Vargatef** 0,9 % versus placebo 0,9 % para INBUILD; **Vargatef** 0,7 % versus placebo 0,7% para SENSCIS). En los estudios INPULSIS, un porcentaje mayor de pacientes experimentó infartos de miocardio en el grupo de tratamiento con **Vargatef** (1,6 %) en comparación con el grupo placebo (0,5 %), mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo tratado con **Vargatef** y el grupo tratado con placebo. En los estudios INBUILD y SENSCIS, el infarto de miocardio se observó con frecuencia baja: **Vargatef** 0,9 % versus placebo 0,9 % para INBUILD; **Vargatef** 0 % versus placebo 0,7 % para SENSCIS [3; 4; 22; 23].

Se debe tener precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye enfermedad coronaria conocida. Se debe considerar la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolismo venoso**1. Para pacientes con cáncer pulmonar**

Los pacientes tratados con **Vargatef** tienen un riesgo incrementado de tromboembolismo venoso, lo que incluye trombosis venosa profunda. Se debe realizar un control estrecho de estos pacientes

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**

en pos de la detección de posibles eventos tromboembólicos. **Vargatef** debe ser discontinuado en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente mortales.

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolismo venoso en los pacientes tratados con **Vargatef**. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Perforaciones gastrointestinales

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue comparable entre los grupos de tratamiento en el estudio LUME-Lung 1. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal [27]. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales, algunas de los cuales fueron mortales, en el período posterior a la comercialización [31]. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa o antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco. Por lo tanto, se debe dejar transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de **Vargatef**. El tratamiento con **Vargatef** se debe suspender definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica

En los estudios clínicos, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con **Vargatef**. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal [27]. Se han informado casos de perforaciones gastrointestinales, algunas de los cuales fueron mortales, en el período posterior a la comercialización [30, 31]. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa, antecedentes recientes de perforación de un órgano hueco, antecedentes de úlcera péptica, enfermedad diverticular o que estén recibiendo tratamiento concomitante con corticosteroides o AINE [30]. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor, lo que incluye una cirugía abdominal, antes de iniciar la administración de **Vargatef**. El tratamiento con **Vargatef** debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

Complicaciones de la cicatrización de las heridas

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas [27]. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios clínicos [4;6;12;13;23]. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

que se investigara el efecto de nintedanib sobre la cicatrización de las heridas. Por lo tanto, el tratamiento con **Vargatef** debe ser iniciado, o reanudado en el caso de haber sido suspendido por una intervención quirúrgica, tras la confirmación de una correcta cicatrización de las heridas sobre la base del criterio clínico.

Poblaciones especiales*1. Para pacientes con cáncer pulmonar*

En el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), hubo una frecuencia más alta de eventos adversos serios en los pacientes tratados con **Vargatef** más docetaxel con un peso corporal de menos de 50 kg en comparación con los pacientes con un peso corporal ≥ 50 kg; sin embargo, la cantidad de pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg fue reducida. Por lo tanto, se recomienda un control estrecho en los pacientes cuyo peso corporal sea < 50 kg. [28]

[Para conocer los textos relacionados con la composición (por ej. textos relacionados con los excipientes <o texto sobre trazabilidad para productos biológicos>), sírvase consultar el Anexo Composición del producto]

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo, lactancia y fertilidadAnticoncepción

Nintedanib puede causar daño fetal (véase la sección de Toxicología). Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con **Vargatef** y que deben usar métodos anticonceptivos altamente eficaces, durante el tratamiento con **Vargatef** y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Actualmente se desconoce si nintedanib puede reducir la eficacia de los anticonceptivos hormonales y, por ende, las mujeres que usen tales anticonceptivos deben agregar un método de barrera [32;33].

Embarazo

No existe información sobre el uso de **Vargatef** en las mujeres embarazadas; sin embargo, los estudios preclínicos en animales han confirmado la toxicidad para la reproducción con este fármaco (véase la sección *Toxicología*) [34;35]. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo (véase la sección de Contraindicaciones), y se deben realizar pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con **Vargatef** y durante el tratamiento, según corresponda.

Se debe indicar a las pacientes de sexo femenino que deben notificar a su médico o farmacéutico si quedaran embarazadas durante el tratamiento con **Vargatef**.

Si la paciente quedara embarazada mientras esté recibiendo **Vargatef**, debe interrumpirse el tratamiento y deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto [1;32;33;36]

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**Lactancia

No existe información sobre la eliminación de nintedanib y sus metabolitos en la leche humana. Los estudios preclínicos han indicado que se segregaron pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) en la leche de las ratas en período de lactancia [37]. No se puede excluir la posibilidad de riesgo para los neonatos/lactantes. Se debe suspender la lactancia durante el tratamiento con **Vargatef** [1].

Fertilidad**1. Para pacientes con cáncer pulmonar**

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina (véase la sección *Toxicología*) [38]. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (*maximum recommended human dose*, MRHD), de 200 mg dos veces al día (véase la sección *Toxicología*) [39-45].

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina (véase la sección *Toxicología*) [38]. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad en las ratas hembras se vea afectada en un nivel de exposición sistémica comparable al observado con la dosis recomendada máxima para los seres humanos (MRHD), de 150 mg dos veces al día (véase la sección *Toxicología*) [39-45].

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

Para obtener información de docetaxel relacionada con la fertilidad, el embarazo y la lactancia, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria

No se han llevado a cabo estudios de los efectos de este fármaco sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria.

Se debe indicar a los pacientes que deben tener precaución al conducir vehículos u operar maquinaria durante el tratamiento con **Vargatef** [1].

INTERACCIONESGlucoproteína P (P-gp)

Nintedanib es un sustrato de la P-gp (véase la sección *Farmacocinética*). La coadministración con ketoconazol, un inhibidor potente de la P-gp, incrementó la exposición a nintedanib por un factor de 1,61 sobre la base del AUC y por un factor de 1,83 sobre la base de la C_{max} en un estudio de interacciones medicamentosas específica [46].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

En un estudio de interacciones medicamentosas realizado con rifampicina, un potente inductor de la P-gp, la exposición a nintedanib se redujo a un 50,3 % sobre la base del AUC y a un 60,3 % sobre la base de la C_{max} ante la coadministración con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib solo [47].

Si se coadministran junto con **Vargatef**, los inhibidores potentes de la P-gp (p. ej., ketoconazol o eritromicina) pueden incrementar la exposición a nintedanib. En tales casos, se debe implementar un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerancia a nintedanib. El manejo de las reacciones adversas puede requerir la reducción de la dosis o bien la suspensión temporaria o definitiva del tratamiento con **Vargatef** (véase la sección *Posología y administración*) [1; 2; 5; 6; 46].

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Se debe considerar la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.[1, 2, 47].

Alimentos

Se recomienda que **Vargatef** se administre con alimentos (véase la sección *Farmacocinética*) [1,2].

Enzimas del citocromo (CYP)

Sólo una pequeña parte de la biotransformación de nintedanib involucró las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la fracción ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202 glucurónido, no inhibieron ni indujeron las enzimas del CYP en los estudios preclínicos (ver sección *Farmacocinética*). Por lo tanto, se considera que la probabilidad de que se produzcan interacciones medicamentosas con nintedanib basadas en el metabolismo del CYP es baja [48-53].

Coadministración con otros fármacos

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

La coadministración de nintedanib junto con docetaxel (75 mg/m²) no alteró la farmacocinética de estos fármacos en ningún grado relevante [7].

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica

La coadministración de nintedanib junto con bosentán no alteró la farmacocinética de nintedanib [54] (véase la sección *Farmacocinética*).

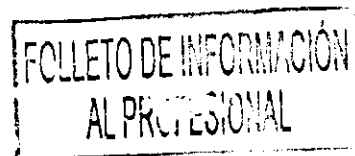
No se exploró el potencial de interacciones de nintedanib con los anticonceptivos hormonales.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en un estudio internacional, doble ciego, randomizado, pivotal, de fase III, el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), en el cual se



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**

comparó el tratamiento con **Vargatef** más docetaxel frente a un placebo más docetaxel en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico o recurrente tras la quimioterapia de primera línea [5;6] y también se basan en los datos observados durante el período posterior a la comercialización de nintedanib. Las reacciones adversas específicas de **Vargatef** informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, elevación de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos. En la **Tabla 3** se brinda un resumen de las reacciones adversas ordenadas por Clase de Sistema Orgánico (*System Organ Class, SOC*) [1, 55].

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica

Vargatef ha sido estudiado en estudios clínicos en los que participaron 1529 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), 663 pacientes con otras enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y 576 pacientes con enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en:

- Dos estudios aleatorizados, doble ciego, comparativos con placebo, de fase III, en los que se comparó el tratamiento con **Vargatef** 150 mg dos veces al día con placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2) y en los que participaron 1061 pacientes con FPI.
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de fase III en el que se comparó el tratamiento con **Vargatef** 150 mg dos veces al día contra placebo durante al menos 52 semanas en 663 pacientes con otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo (INBUILD).
- Un estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de fase III, en el que se comparó el tratamiento con **Vargatef** 150 mg dos veces al día contra placebo durante al menos 52 semanas y en el que participaron 576 pacientes con SSc-ILD (SENSCIS).
- Los datos observados durante la experiencia posterior a la comercialización

En los estudios clínicos, los eventos adversos asociados con el uso de **Vargatef** que fueron informados con mayor frecuencia fueron diarrea, náuseas y vómitos, dolor abdominal, disminución del apetito, descenso de peso y elevación de las enzimas hepáticas. [2-4;22;23; 36]

El perfil de seguridad de **Vargatef** en un estudio de extensión a largo plazo en pacientes con FPI, tratados durante un período de 1 a más de 5 años, fue concordante con el observado en los estudios de fase III (véase la sección Estudios clínicos). [56]

Para el manejo de las reacciones adversas seleccionadas, véase la sección *Advertencias y precauciones especiales*.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Resumen tabulado de reacciones adversas

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

Tabla 3 Resumen de reacciones adversas

<i>Terminología de la Clasificación por sistema y órgano del MedDRA</i>	<i>Reacciones adversas de nintedanib</i>
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Úlcera²⁾ Pancreatitis³⁾ [57]
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepática producida por medicamentos [26] Elevación de las enzimas hepáticas <ul style="list-style-type: none"> • Alanina aminotransferasa (ALT) • Aspartato aminotransferasa (AST) • Fosfatasa alcalina (ALKP) • Gamma glutamiltransferasa (GGT) [58] Hiperbilirrubinemia
Trastornos vasculares	Hipertensión Tromboembolia venosa Sangrado²⁾
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia¹⁾ Trombocitopenia [59]
Infecciones e infestaciones	Septicemia¹⁾ Neutropenia febril¹⁾ Abscesos
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Deshidratación Desequilibrio electrolítico Baja de peso [60]
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica¹⁾ Cefalea²⁾ [61]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Mucositis¹⁾, incl. estomatitis Exantema [62] Prurito [62] Alopecia²⁾ [61]

1) Sírvase consultar también la información del producto de docetaxel.

2) La frecuencia no resultó incrementada en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel en comparación con placebo más docetaxel.

3) Se han informado eventos de pancreatitis en pacientes que toman nintedanib para el tratamiento de la FPI y NSCLC. La mayoría de estos eventos se informó en los pacientes tratados por la indicación FPI.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

2. *Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica*

Tabla 4 Resumen de reacciones adversas

Terminología de la clasificación por sistema y órgano del MedDRA	Reacciones adversas de nintedanib
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Vómitos Náuseas Dolor abdominal Pancreatitis [63]
Trastornos hepatobiliares	Lesión hepática producida por medicamentos [26] Elevación de las enzimas hepáticas <ul style="list-style-type: none"> • Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT) • Elevación de la aspartato aminotransferasa (AST) • Elevación de la fosfatasa alcalina en sangre (ALKP) • Elevación de la gamma glutamiltransferasa (GGT) Hiperbilirrubinemia
Trastornos vasculares	Hipertensión Sangrado^{1,2} [63]
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia [59]
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Disminución del apetito Descenso de peso
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema [62] Prurito [62] Alopecia [61]
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea [61]

1) El término representa un grupo de eventos que describen un concepto médico más amplio que una única afección o término preferente del MedDRA.

2) Los eventos de hemorragia serios y no serios, algunos de los cuales resultaron mortales, se han observado en el período posterior a la comercialización.

SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto ni tratamiento específico para la sobredosis de **Vargatef**. La dosis única más alta de nintedanib administrada en los estudios de fase I fue 450 mg una vez al día. Asimismo, 2 pacientes del programa de oncología tuvieron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día (b.i.d.) durante un total de hasta ocho días. Los eventos adversos observados fueron concordantes con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, elevación de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de dichas reacciones adversas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

- 2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica.**

En los estudios INPULSIS, un paciente fue expuesto inadvertidamente a una dosis de 600 mg diarios durante un total de 21 días. Se produjo un evento adverso no serio (*nasofaringitis*), el cual se resolvió durante el período de administración de la dosis incorrecta, sin que se observara el inicio de otros eventos informados. [2]

En el caso de una sobredosis, se debe interrumpir el tratamiento y se deben iniciar medidas de soporte generales según corresponda [1;2;64].

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Agentes antineoplásicos - Inhibidores de la proteína tirosina quinasa.

Código ATC: L01XE31

Mecanismo de acción

- 1. Para pacientes con cáncer pulmonar**

Nintedanib es un triple inhibidor de la angioquinasa que actúa bloqueando la actividad de la quinasa de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR 1-3), de los receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR α y β) y de los receptores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR 1-3). Nintedanib se une competitivamente al sitio de unión del adenosina trifosfato (ATP) de estos receptores y bloquea la señalización intracelular que es crucial para la proliferación y la supervivencia de las células endoteliales y perivasculares (pericitos y células de la musculatura lisa vascular). También son inhibidas la proteína tirosina quinasa pseudo Fms (Flt)-3, la proteína tirosina quinasa específica de linfocitos (Lck) y la proteína tirosina quinasa del proto-oncogén Src (Src) [65;66].

- 2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica.**

Nintedanib es un inhibidor de la tirosina quinasa de molécula pequeña que incluye los receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) α y β , los receptores de factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR) 1-3 y los receptores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) 1-3. Además, nintedanib inhibe las quinasas de Lck, Lyn, Src y CSF1R. Nintedanib se une competitivamente al sitio de unión de ATP de estas quinasas y bloquea las cascadas de señalización intracelular que, según se ha demostrado están involucradas en la patogenia de la reestructuración del tejido fibrótico en las enfermedades pulmonares intersticiales. [65-67].

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg****Farmacodinámica****1. Para pacientes con cáncer pulmonar**

La angiogénesis tumoral es un factor esencial que contribuye al crecimiento tumoral, la progresión y la formación de metástasis, y es desencadenada principalmente por la liberación de factores proangiogénicos secretados por las células tumorales (es decir, VEGF y bFGF) para atraer a las células endoteliales y también perivasculares del huésped para promover el suministro de oxígeno y nutrientes a través del sistema vascular del huésped. En los modelos preclínicos de la enfermedad, nintedanib, como agente único, interfirió efectivamente con la formación y el mantenimiento del sistema vascular tumoral, lo que condujo a la inhibición del crecimiento tumoral y la éstasis tumoral. En particular, el tratamiento de xenoinjertos tumorales con nintedanib condujo a una rápida reducción de la densidad microvascular del tumor, la cobertura vascular de los pericitos y la perfusión tumoral [65, 68].

Las mediciones realizadas mediante resonancia magnética dinámica con realce de contraste (DCE-MRI) indicaron un efecto antiangiogénico de nintedanib en los seres humanos. Este efecto no fue claramente dependiente de la dosis, pero la mayoría de las respuestas se observaron con dosis de \geq 200 mg. El análisis de regresión logística reveló una asociación estadísticamente significativa del efecto antiangiogénico con la exposición a nintedanib. Los efectos detectados mediante DCE-MRI se observaron 24-48 hrs después de la primera toma del producto medicinal, y se mantuvieron o incluso se incrementaron luego del tratamiento continuado a lo largo de varias semanas. No se determinó ninguna correlación de la respuesta de DCE-MRI y la posterior reducción clínicamente significativa observada en el tamaño de la lesión objetivo, pero la respuesta de DCE-MRI estuvo asociada con la estabilización de la enfermedad [69;70].

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica.

En estudios in vitro con células humanas, se ha demostrado que nintedanib inhibe procesos que se presume están involucrados en el inicio de la patogénesis fibrótica, la liberación de los mediadores profibróticos respecto de las células monocíticas en sangre periférica [71;72] y la polarización de macrófagos a macrófagos activados en forma alternativa [73]. Se ha demostrado que nintedanib inhibe procesos fundamentales en la fibrosis orgánica, proliferación y migración de fibroblastos [74;75] y transformación en el fenotipo de miofibroblastos activos [75;76] y secreción de la matriz extracelular [74; 75]. En estudios realizados con animales en modelos múltiples de FPI, SSc/SSc-ILD, RA-ILD (Enfermedad pulmonar intersticial asociada a artritis reumatoide) y otras fibrosis orgánicas, nintedanib ha presentado efectos antiinflamatorios y antifibróticos en el pulmón, piel, corazón, riñón e hígado [73;75;77;78]. Nintedanib también ejerció actividad vascular. Redujo la apoptosis de las células endoteliales microvasculares dérmicas y atenuó la reestructuración vascular pulmonar al reducir la proliferación de células de la musculatura lisa vascular, el espesor de las paredes de los vasos sanguíneos pulmonares y el porcentaje de vasos sanguíneos pulmonares ocluidos [73].

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**ENSAYOS CLÍNICOS**Eficacia en el estudio pivotal de fase III LUME-Lung 1**1. Para pacientes con cáncer pulmonar**

La eficacia y la seguridad de **Vargatef** se investigó en 1314 pacientes con NSCLC localmente avanzado metastásico o recurrente tras una línea de quimioterapia previa. El estudio incluyó 658 pacientes (50,1 %) con adenocarcinoma, 555 pacientes (42,2 %) con carcinoma celular escamoso y 101 pacientes (7,7 %) con otras histologías tumorales [5;6].

Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir **Vargatef** 200 mg por vía oral dos veces al día en combinación con 75 mg/m² de docetaxel i.v. cada 21 días (n = 655) o bien placebo por vía oral dos veces al día en combinación con 75 mg/m² de docetaxel cada 21 días (n = 659). La aleatorización se estratificó de acuerdo con el estado del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) (0 vs.1), pretratamiento con bevacizumab (sí vs. no), metástasis cerebral (sí vs. no) e histología tumoral (histología tumoral escamoso vs. no escamoso).

Las características de los pacientes estuvieron equilibradas entre las ramas de tratamiento dentro de la población general del estudio y dentro del subgrupo de pacientes con adenocarcinoma. En la población general, el 72,7 % de los pacientes eran de sexo masculino. La mayoría de los pacientes eran de raza no asiática (81,6 %), la mediana de la edad fue 60,0 años, la categoría de estado funcional ECOG basal fue 0 (28,6 %) ó 1 (71,3 %); uno de los pacientes tenía estado funcional ECOG 2 en el nivel basal. El 5,8 % de los pacientes tenían metástasis cerebral estable al momento del ingreso al estudio y el 3,8 % había sido tratado anteriormente con bevacizumab.

El estadio de la enfermedad se determinó al momento del diagnóstico sobre la base de los criterios de la Unión Internacional Contra el Cáncer (Union Internationale Contre le Cancer, UICC) / Comité Conjunto de Cáncer de Estados Unidos (American Joint Committee on Cancer, AJCC) Edición 6 o Edición 7. En la población general, el 16,0 % de los pacientes tenía enfermedad en estadio < IIIB/IV, el 22,4 % tenía enfermedad en estadio IIIB y el 61,6 % tenía enfermedad en estadio IV. El 9,2 % de los pacientes ingresó al estudio con estadio de enfermedad localmente recurrente tal como habían sido evaluados en el nivel basal. En los pacientes con histología tumoral de adenocarcinoma, el 15,8 % tenía enfermedad en estadio < IIIB/IV, el 15,2 % tenía enfermedad en estadio IIIB y el 69,0 % tenía enfermedad en estadio IV. El 5,8 % de los pacientes con adenocarcinoma ingresó al estudio con estadio de enfermedad localmente recurrente tal como habían sido evaluados en el nivel inicial. "Localmente recurrente" se definió como la reaparición local del tumor sin metástasis al momento del ingreso en el estudio.

El criterio de valoración primario fue la sobrevida libre de progresión (PFS), según lo evaluado por un comité de revisión independiente (IRC), basada en la población con intención de tratamiento (ITT) y determinada mediante histología. La supervivencia general (OS) fue el criterio de valoración secundario clave. Otros parámetros de eficacia fueron la respuesta objetiva, el control de la enfermedad, el cambio en el tamaño del tumor y la calidad de vida relacionada con la salud.

Tal como se puede observar en la **Tabla 5**, la adición de **Vargatef** al docetaxel condujo a una reducción estadísticamente significativa del 21 % en el riesgo de progresión o muerte para la población general del estudio (razón de riesgo (hazard ratio, HR), 0,79; intervalo de confianza

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

(*confidence interval*, CI del 95 %: 0,68 – 0,92; $p = 0,0019$) según lo determinado por el IRC. Este resultado fue confirmado en el análisis de PFS de seguimiento (HR: 0,85, CI 95 %: 0,75 – 0,96; $p = 0,0070$), el cual incluyó todos los eventos obtenidos al momento del análisis de OS final. El análisis de supervivencia general realizado en la población general no alcanzó la significancia estadística (HR 0,94; CI 95%: 0,83 - 1,05).

Es digno de mención el hecho de que los análisis previamente planificados en función de la histología indicaron una diferencia estadísticamente significativa en la OS entre las ramas de tratamiento únicamente en la población de pacientes con adenocarcinoma.

La adición de **Vargatef** a docetaxel condujo a una reducción estadísticamente significativa del 23 % en el riesgo de progresión o muerte para la población con adenocarcinoma (HR: 0,77; CI 95%: 0,62 - 0,96). En concordancia con estas observaciones, los criterios de valoración relacionados del estudio, como ser el control de la enfermedad y el cambio en el tamaño tumoral, evidenciaron mejorías significativas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Para pacientes con cáncer pulmonar

Tabla 5 Resultados de eficacia para el estudio LUME-Lung 1 para todos los pacientes y para los pacientes con histología tumoral de tipo adenocarcinoma

	Todos los pacientes		Histología tumoral de tipo adenocarcinoma	
	Vargatef (n = 565)	Placebo (n = 569)	Vargatef (n = 277)	Placebo (n = 285)
Sobrevida libre de progresión (PFS)*				
Número de muertes o progresiones, n (%)	339 (60,0)	375 (65,9)	152 (54,9)	180 (63,2)
Mediana de PFS [meses]	3,4	2,7	4,0	2,8
HR (CI 95 %)**	0,79 (0,68, 0,92)		0,77 (0,62, 0,96)	
Valor p de la prueba de rangos logarítmicos estratificada**	0,0019		0,0193	
Control de la enfermedad [%]	48,5	37,6	60,6	43,9
Cociente de probabilidades (OR) (CI 95 %)+	1,56 (1,23, 1,98)		1,98 (1,41, 2,77)	
Valor p+	0,0002		<0,0001	
Respuesta objetiva [%]	3,4	1,9	4,3	3,5
Cociente de probabilidades (OR) (CI 95 %)+	1,77 (0,85, 3,89)		1,25 (0,53, 3,01)	
Valor p+	0,1283		0,6122	
Media ajustada del mejor cambio % del tamaño tumoral respecto del nivel basal [%]	-3,93	1,15	-7,38	-0,28
Valor p°	0,0002		0,0002	
Sobrevida general (OS)***	(n = 655)	(n = 659)	(n = 322)	(n = 336)
Número de eventos de OS, n (%)	564 (86,1)	557 (84,5)	259 (80,4)	276 (82,1)
Mediana de OS [meses]	10,1	9,1	12,6	10,3
HR (CI 95 %)	0,94 (0,83, 1,05)		0,83 (0,70, 0,99)	
Valor p de la prueba de rangos logarítmicos estratificada*	0,2720		0,0359	

* Análisis de sobrevida libre de progresión (*progression free survival*, PFS primario basado en un total de 713 eventos de PFS en la población general del estudio.

** Estratificación por categoría funcional (*performance score*, PS) de ECOG basal (0 versus 1), metástasis cerebrales en el nivel inicial (sí versus no) y tratamiento previo con bevacizumab (sí versus no), y en la población de todos los pacientes también se aplicó estratificación por histología tumoral (escamoso versus no escamoso).

*** Análisis de sobrevida general (*overall survival*, OS) basado en un total de 1121 muertes en la población general del estudio.

+ El cociente de probabilidades OR y el valor p se obtienen a partir de un modelo de regresión logística con ajuste para categoría funcional (PS) de ECOG basal (0 versus 1), y en la población de todos los pacientes con ajuste adicional para histología tumoral (escamoso versus no escamoso).

° La media ajustada del mejor cambio porcentual respecto del nivel basal y el valor p se generan a partir de un modelo ANOVA con ajuste para categoría funcional de ECOG basal (0 versus 1), metástasis cerebrales en el nivel basal (sí versus no) y tratamiento previo con bevacizumab (sí versus no). En la población de todos los pacientes además se aplicó un ajuste por histología tumoral (escamoso versus no escamoso). Un paciente (135301) tuvo una categoría funcional de ECOG basal de 2.

Se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la OS a favor del tratamiento con Vargatef más docetaxel en los pacientes con adenocarcinoma con una reducción del 17 % en el

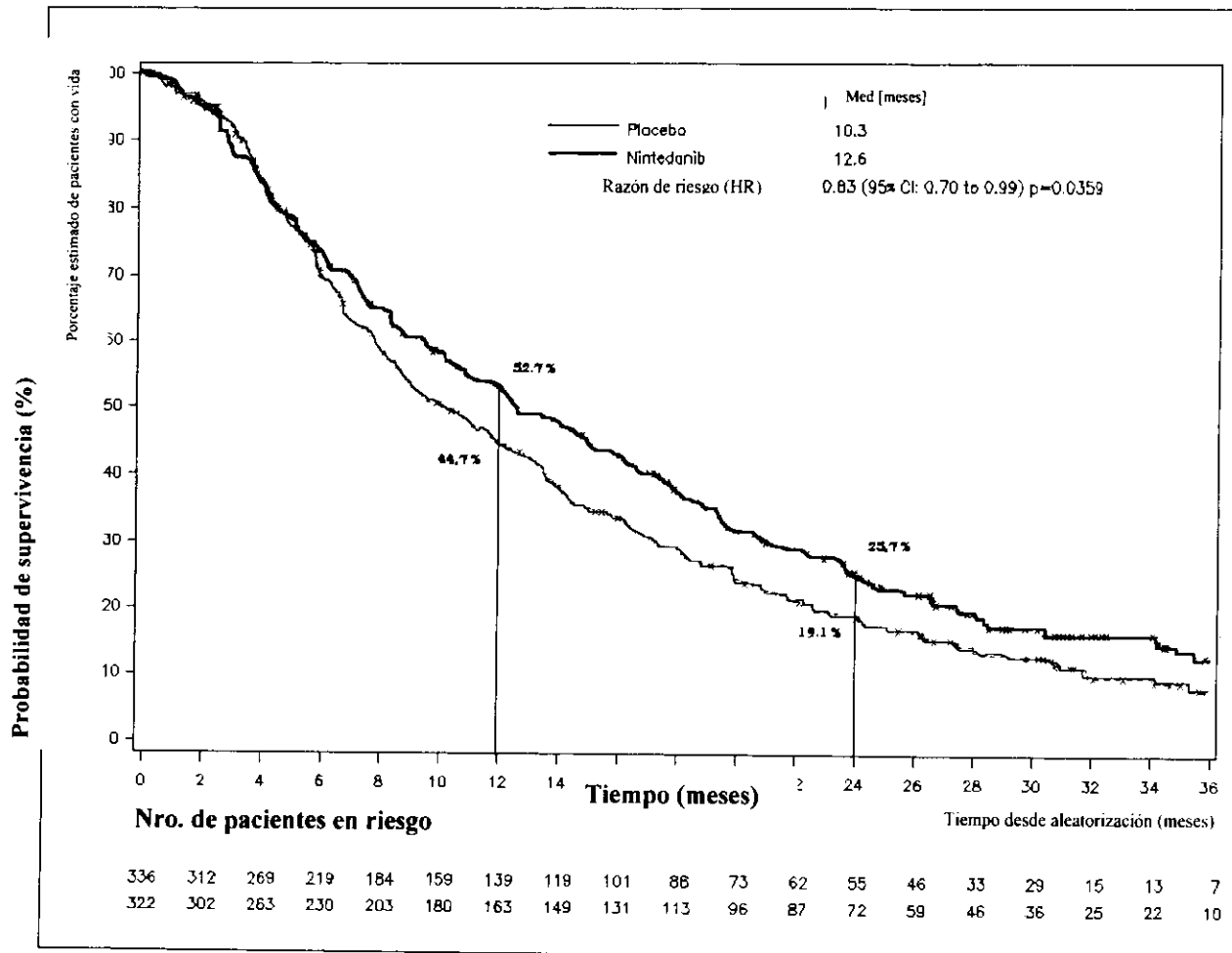
FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

riesgo de muerte (HR 0,83, $p = 0,0359$) y una mediana de mejoría de la OS de 2,3 meses (10,3 vs. 12,6 meses, **Figura 1**).

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia general para los pacientes con histología tumoral de adenocarcinoma, por grupo de tratamiento, en el estudio LUME-Lung 1



Se llevó a cabo una evaluación previamente especificada en la población de pacientes con adenocarcinoma que habían ingresado en el estudio con una prognosis de tratamiento particularmente desfavorable, es decir, pacientes que tuvieron progresión durante la terapia de primera línea o poco después de ella, antes de su ingreso al estudio. Esta población incluyó a los pacientes con adenocarcinoma identificados en el nivel inicial como pacientes que habían tenido progresión y que habían ingresado al estudio menos de 9 meses después del inicio de su terapia de primera línea. El tratamiento de estos pacientes con **Vargatef** en combinación con docetaxel redujo el riesgo de muerte en un 25 %, en comparación con el tratamiento de placebo más docetaxel (HR 0,75; IC del 95 %: 0,60 - 0,92; $p = 0,0073$). La mediana de OS mejoró a razón de 3 meses (**Vargatef**: 10,9 meses; placebo: 7,9 meses).

En un análisis post-hoc en pacientes con adenocarcinoma que tuvieron progresión e ingresaron al estudio ≥ 9 meses después del inicio de su terapia de primera línea, la diferencia no alcanzó una significancia estadística (HR para OS: 0,89, IC del 95 %: 0,66 - 1,19).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

La proporción de pacientes con adenocarcinoma en estadio < IIIB/IV al momento del diagnóstico fue reducida y estuvo equilibrada entre los grupos de tratamiento (placebo: 54 pacientes (16,1 %); **Vargatef**: 50 pacientes, (15,5 %)). La HR para estos pacientes para la PFS y la OS fue 1,24 (IC del 95 %: 0,68; 2,28) y 1,09 (IC del 95 %: 0,70; 1,70), respectivamente. Sin embargo, el tamaño de la muestra fue reducido, no hubo ninguna interacción significativa y el intervalo de confianza fue amplio e incluyó el HR para la OS de la población general de pacientes con adenocarcinoma.

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica.

Fibrosis pulmonar idiopática (FPI)

La eficacia clínica de **Vargatef** ha sido estudiada en pacientes con FPI en dos estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de fase III, con idéntico diseño (INPULSIS-1 e INPULSIS-2). Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 3:2 a recibir tratamiento con **Vargatef** 150 mg o placebo dos veces al día durante 52 semanas [12,13, 36].

El criterio de valoración primario fue la tasa anual de disminución de la capacidad vital forzada (CVF). Los criterios de valoración secundarios clave fueron el cambio respecto del nivel basal en el puntaje total del Cuestionario Respiratorio de Saint George (*Saint George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ) a las 52 semanas y el tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la FPI.

Tasa anual de disminución de la CVF

La tasa anual de disminución de la CVF (en mL) se redujo significativamente en los pacientes que recibieron **Vargatef**, en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El efecto del tratamiento fue concordante en ambos estudios. Véase la Tabla 6 para consultar los resultados de los estudios en forma individual y combinados.

Tabla 6 Tasa anual de disminución de la CVF (mL) en los estudios INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos combinados - Conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 combinados	
	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día
Cantidad de pacientes analizados	204	309	219	329	423	638
Tasa ¹ (SE) de disminución a lo largo de 52 semanas	-239,9 (18,71)	-114,7 (15,33)	-207,3 (19,31)	-113,6 (15,73)	-223,5 (13,45)	-113,6 (10,98)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

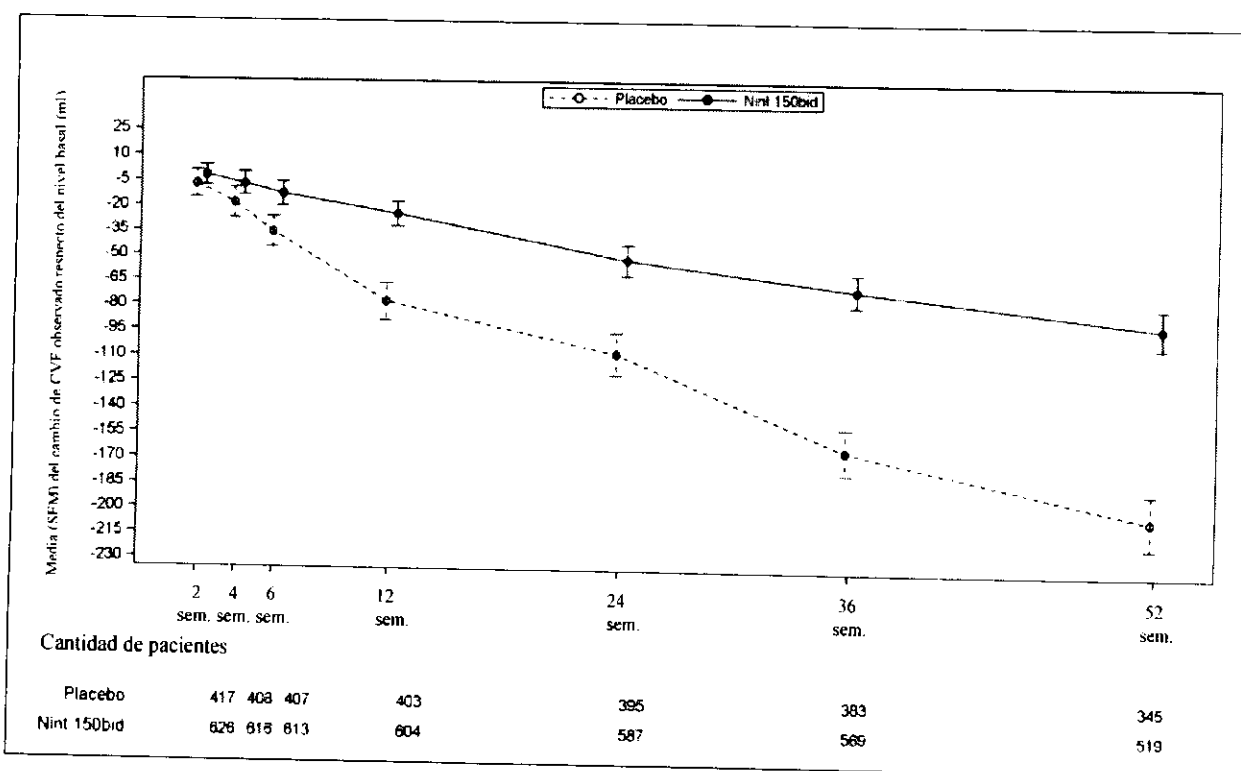
	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 combinados	
	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día
Comparación frente al placebo						
Diferencia ¹		125,3		93,7		109,9
CI 95%		(77,7, 172,8)		(44,8, 142,7)		(75,9,144,0)
Valor p		<0,0001		0,0002		<0,0001

¹ Estimada sobre la base de un modelo de regresión de coeficientes aleatorios.

La robustez del efecto de **Vargatef** en la reducción de la tasa anual de disminución de la CVF fue confirmada en todos los análisis de sensibilidad previamente especificados.

Asimismo, se observaron efectos similares en otros criterios de valoración de la función pulmonar, p. ej., cambio respecto del nivel inicial en la CVF a la semana 52 y los análisis de respondedores por CVF que confirman también los efectos de **Vargatef** en la ralentización de la progresión de la enfermedad. Véase la Figura 2 para conocer la evolución del cambio respecto del nivel inicial a lo largo del tiempo en ambos grupos de tratamiento, sobre la base del análisis de datos combinados de los estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2.

Figura 2 Media (SEM) del cambio respecto del nivel basal (mL) en la CVF observada a lo largo del tiempo en los estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2 combinados



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

SEM = error estándar de la media (*standard error of mean*)
b.i.d. = dos veces al día (*bis in die*)
sem. = semana

Análisis de respondedores por CVF

En ambos estudios INPULSIS, la proporción de respondedores por CVF, definidos como pacientes con un descenso absoluto en el % de la CVF pronosticado de no más del 5% (un umbral indicativo del creciente riesgo de mortalidad en la FPI), fue significativamente más alta en el grupo de **Vargatef** en comparación con el grupo de placebo. Se observaron resultados similares en los análisis en los que se utilizó un umbral conservador del 10%. Véase la Tabla 7 para los resultados de los estudios en forma individual y combinados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Tabla 7 Proporción de respondedores por CVF a las 52 semanas en los estudios INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos combinados - Conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 combinados	
	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día
Cantidad de pacientes analizados	204	309	219	329	423	638
Umbral del 5 %						
Número (%) de respondedores por CVF ¹	78 (38,2)	163 (52,8)	86 (39,3)	175 (53,2)	164 (38,8)	338 (53,0)
Comparación frente al placebo						
Cociente de probabilidades (odds ratio, OR)		1,85		1,79		1,84
CI 95%		(1,28, 2,66)		(1,26, 2,55)		(1,43, 2,36)
Valor p ²		0,0010		0,0011		<0,0001
Umbral del 10%						
Número (%) de respondedores por CVF ¹	116 (56,9)	218 (70,6)	140 (63,9)	229 (69,6)	256 (60,5)	447 (70,1)
Comparación frente al placebo						
Cociente de probabilidades (OR)		1,91		1,29		1,58
IC 95%		(1,32, 2,79)		(0,89, 1,86)		(1,21, 2,05)
Valor p ²		0,0007		0,1833		0,0007

¹Los pacientes respondedores son aquellos que no presentan ningún descenso absoluto mayor del 5 % o mayor del 10 % en el % de CVF pronosticado, dependiendo del umbral y con una evaluación de la CVF a las 52 semanas.

²Sobre la base de una regresión logística

Tiempo hasta la progresión (≥ 10 % descenso absoluto en el % de CVF pronosticado o muerte)

En los dos estudios INPULSIS, el riesgo de progresión se redujo en una magnitud estadísticamente significativa en los pacientes tratados con **Vargatef** en comparación con aquellos tratados con placebo. En el análisis combinado, el valor de HR fue 0,60, lo que indicó una reducción del 40 % en el riesgo de progresión para los pacientes tratados con **Vargatef** en comparación con aquellos tratados con placebo; véase Tabla 8.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Tabla 8: Frecuencia de pacientes con un descenso absoluto de $\geq 10\%$ en el porcentaje de CVF pronosticado o muerte dentro de un lapso de 52 semanas y tiempo hasta la progresión en los estudios INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos combinados - Conjunto tratado [9]

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 combinados	
	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día	Placebo	Ofev 150 mg dos veces al día
Cantidad de pacientes en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con eventos, N (%)	83 (40,7)	75 (24,3)	92 (42,0)	98 (29,8)	175 (41,4)	173 (27,1)
Comparación frente al placebo ¹						
Valor p ²		0,0001		0,0054		<0,0001
Razón de riesgos instantáneos ³		0,53		0,67		0,60
IC del 95 %		(0,39; 0,72)		(0,51; 0,89)		(0,49; 0,74)
¹ Sobre la base de los datos recabados hasta los 372 días (52 semanas + margen de 7 días).						
² Sobre la base de una prueba de rango logarítmico.						
³ Sobre la base de un modelo de regresión de Cox.						

Cambio respecto del nivel basal en el puntaje total del SGRQ a la semana 52

El puntaje total del Cuestionario Respiratorio de St. George (*St. George's Respiratory Questionnaire*, SGRQ), que mide la calidad de vida relacionada con la salud (*health-related quality of life*, HRQoL), se analizó a las 52 semanas. En el estudio INPULSIS-2, los pacientes que recibieron placebo tuvieron un mayor incremento respecto del nivel basal en el puntaje total del SGRQ en comparación con los pacientes que recibieron **Vargatef** 150 mg dos veces al día. El deterioro de la HRQoL fue menor en el grupo tratado con **Vargatef**; la diferencia entre los grupos de tratamiento fue estadísticamente significativa (-2,69; CI 95 %: -4,95, -0,43; p=0,0197).

En el estudio INPULSIS-1, el incremento respecto del nivel basal en el puntaje total del SGRQ en la semana 52 fue comparable entre **Vargatef** y placebo (diferencia entre los grupos de tratamiento: -0,05; CI 95 %: -2,50, 2,40; p=0,9657). En el análisis combinado de los estudios INPULSIS, la media estimada del cambio entre el nivel basal y la semana 52 en el puntaje total de SGRQ fue menor en el grupo tratado con **Vargatef** (3,53) que en el grupo tratado con placebo (4,96), con una diferencia entre los grupos de tratamiento de -1,43 (CI 95 %: -3,09, 0,23; p = 0,0923). En conjunto, el efecto de **Vargatef** sobre la calidad de vida relacionada con la salud medida por el puntaje total de SGRQ es modesto, lo que indica un menor grado de empeoramiento en comparación con el placebo.

Tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la FPI

En el estudio INPULSIS-2, el riesgo de la primera exacerbación aguda de la FPI a lo largo de 52 semanas se redujo significativamente en los pacientes que recibieron **Vargatef** en comparación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

con aquellos que recibieron placebo; en el estudio INPULSIS-1, no hubo ninguna diferencia entre los grupos de tratamiento. En el análisis combinado de los estudios INPULSIS, se observó un riesgo numéricamente menor de una primera exacerbación aguda en los pacientes que recibieron **Vargatef** en comparación con aquellos que recibieron placebo. Véase la Tabla 9 para los resultados de los estudios en forma individual y combinados.

Tabla 9 Tiempo hasta la primera exacerbación aguda a lo largo de 52 semanas sobre la base de los eventos informados por el investigador en los estudios INPULSIS-1, INPULSIS-2, y sus datos combinados - Conjunto tratado

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 combinados	
	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día
Número de pacientes en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con eventos, N (%)	11 (5,4)	19 (6,1)	21 (9,6)	12 (3,6)	32 (7,6)	31 (4,9)
Comparación frente al placebo ¹						
Valor p ²		0,6728		0,0050		0,0823
Razón de riesgo (HR) ³		1,15		0,38		0,64
CI 95%		(0,54, 2,42)		(0,19, 0,77)		(0,39, 1,05)

¹Sobre la base de los datos recabados hasta los 372 días (52 semanas + margen de 7 días).

²Sobre la base de una prueba de rango logarítmico.

³Sobre la base de un modelo de regresión de Cox

Todos los eventos adversos de exacerbación aguda de la FPI informados por el investigador fueron adjudicados por un comité de adjudicación con cegamiento. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad previamente especificado del tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la FPI "confirmada" o "sospechada" sobre la base de los datos combinados. La frecuencia de pacientes con al menos 1 exacerbación adjudicada producida dentro de las 52 semanas fue más baja en el grupo de **Vargatef** (1,9 % de los pacientes) que en el grupo de placebo (5,7 % de los pacientes). El análisis del tiempo hasta el evento de los eventos de exacerbación adjudicados realizado sobre la base de los datos combinados arrojó una HR de 0,32 (IC del 95 % 0,16, 0,65; p = 0,0010). Esto indica que el riesgo de tener una primera exacerbación aguda de la FPI fue más bajo de manera estadísticamente significativa en el grupo tratado con **Vargatef** que en el grupo tratado con placebo en cualquiera de los momentos de medición.

Análisis de la supervivencia

En el análisis combinado previamente especificado de los datos de supervivencia de los estudios INPULSIS, la mortalidad general a lo largo de 52 semanas fue más baja en el grupo de **Vargatef**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

(5,5 %) en comparación con el grupo de placebo (7,8 %). El análisis del tiempo hasta la muerte arrojó una HR de 0,70 (CI 95 % 0,43, 1,12; $p = 0,1399$). Los resultados de todos los criterios de valoración de supervivencia (como la mortalidad durante el tratamiento y la mortalidad por causas respiratorias) evidenciaron una diferencia numérica sistemática a favor de **Vargatef** (ver tabla 10).

Tabla 10: Mortalidad por cualquier causa a lo largo de 52 semanas en los estudios INPULSIS-1, INPULSIS-2 y sus datos combinados - Conjunto tratado [9]

	INPULSIS-1		INPULSIS-2		INPULSIS-1 e INPULSIS-2 combinados	
	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día
Cantidad de pacientes en riesgo	204	309	219	329	423	638
Pacientes con eventos, N (%)	13 (6,4)	13 (4,2)	20 (9,1)	22 (6,7)	33 (7,8)	35 (5,5)
Comparación frente al placebo ¹						
Valor p^2		0,2880		0,2995		0,1399
Razón de riesgos instantáneos (HR) ³		0,63		0,74		0,70
IC del 95 %		(0,29; 1,36)		(0,40; 1,35)		(0,43; 1,12)
¹ Sobre la base de los datos recabados hasta los 372 días (52 semanas + margen de 7 días).						
² Sobre la base de una prueba de rango logarítmico.						
³ Sobre la base de un modelo de regresión de Cox.						

Evidencia de soporte de los resultados del estudio de fase II (1199.30) con Vargatef 150 mg dos veces al día

El estudio aleatorizado, doble ciego, comparativo con placebo, de búsqueda de dosis, de fase II en el que se incluyó un grupo de dosis de **Vargatef** de 150 mg dos veces al día, aportó evidencia adicional de la eficacia [79].

El criterio de valoración primario, la tasa de disminución de la CVF a lo largo de 52 semanas, registró su valor más bajo en el grupo de tratamiento con **Vargatef** (-0,060 L/año, N=84) que en el grupo de tratamiento con placebo (-0,190 L/año, N=83). La diferencia estimada entre los grupos de tratamiento fue 0,131 L/año (IC del 95 % 0,027, 0,235). Esta diferencia entre los grupos de tratamiento alcanzó la significancia estadística nominal ($p = 0,0136$).

La media estimada del cambio respecto del nivel inicial en el puntaje total del SGRQ a las 52 semanas fue 5,46 para el placebo, lo que indica un empeoramiento de la calidad de vida relacionada con la salud y de -0,66 para **Vargatef**, lo cual indica una calidad de vida relacionada con la salud estable. La diferencia media estimada para **Vargatef** en comparación con el placebo fue -6,12 (IC del 95 %: -10,57, -1,67; $p = 0,0071$).

La cantidad de pacientes con exacerbaciones agudas de la FPI a lo largo de 52 semanas fue más baja en el grupo de **Vargatef** (2,3 %, N = 86) en comparación con el grupo de placebo (13,8 %, N

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

= 87). La razón de riesgos instantáneos (HR) estimada de **Vargatef** frente al placebo fue 0,16 (IC del 95 % 0,04, 0,71; p = 0,0054).

Tratamiento a largo plazo con Vargatef en pacientes con FPI (INPULSIS-ON)

Un estudio de extensión abierto de **Vargatef** incluyó 734 pacientes con FPI. Algunos pacientes fueron tratados con **Vargatef** durante más de 5 años. Los pacientes que completaron el período de tratamiento de 52 semanas en el estudio INPULSIS recibieron tratamiento abierto con **Vargatef** en el estudio de extensión INPULSIS-ON. La mediana del tiempo de exposición para los pacientes tratados con **Vargatef** en ambos estudios, INPULSIS e INPULSIS-ON, fue de 44,7 meses (rango 11,9-68,3). La tasa anual ajustada de disminución de la CVF a lo largo de 192 semanas fue -135,1 (5,8) ml/año en todos los pacientes tratados y fue concordante con la tasa anual de disminución de la CVF en los pacientes tratados con **Vargatef** en los estudios INPULSIS de fase III (-113,6 ml por año). El perfil de eventos adversos de **Vargatef** en INPULSIS-ON fue similar al de los estudios de fase III INPULSIS. [56]

Pacientes con FPI con deterioro de la función pulmonar avanzado (INSTAGE)

En un estudio doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos se evaluó la eficacia y la seguridad de **Vargatef** coadministrado con sildenafil oral, en comparación con el tratamiento con **Vargatef** solo, en 273 pacientes con FPI y deterioro de la función pulmonar avanzado (DLCO < 35 % estimado) durante 24 semanas.

La disminución de la CVF en los pacientes tratados **Vargatef** solo fue concordante con la disminución de la CVF en los pacientes con menor avance de la enfermedad y tratados con **Vargatef** en los estudios de fase III INPULSIS. La adición de sildenafil a **Vargatef** no brindó un beneficio significativo en términos de calidad de vida vs. la monoterapia de **Vargatef**. El perfil de seguridad y tolerabilidad de **Vargatef** en los pacientes con FPI con deterioro de la función pulmonar avanzado fue concordante con el observado en los estudios de fase III INPULSIS. El perfil de eventos adversos de la combinación de **Vargatef** y sildenafil fue coherente con el perfil de seguridad establecido de cada componente, sin aumento de los eventos adversos serios o mortales en comparación con la monoterapia de **Vargatef**. [80]

Datos adicionales del estudio clínico de fase IV INJOURNEY con Vargatef 150 mg dos veces al día y agregado de pirfenidona:

Se investigó el tratamiento concomitante con **Vargatef** y pirfenidona en un estudio clínico abierto, aleatorizado, exploratorio de 150 mg de **Vargatef** dos veces al día con agregado de pirfenidona (con ajuste de dosis a 801 mg tres veces al día) en comparación con monoterapia de **Vargatef** 150 mg dos veces al día, en un total de 105 pacientes aleatorizados durante 12 semanas. El criterio de valoración primario fue el porcentaje de pacientes con eventos adversos gastrointestinales desde el inicio del estudio hasta la semana 12. Los eventos adversos gastrointestinales fueron frecuentes y coherentes con el perfil de seguridad establecido de cada componente. Los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea, náuseas y vómitos, los cuales fueron informados por 20 (37,7%) versus 16 (31,4%), 22 (41,5%) versus 6 (11,8%) y 15 (28,3%) versus 6 (11,8%) pacientes tratados con la combinación de pirfenidona agregado a **Vargatef** en comparación con la monoterapia de **Vargatef** respectivamente.

La media (SE) de cambios absolutos desde el inicio en la CVF a la semana 12 fue de -13,3 (17,4) mL en los pacientes tratados con **Vargatef** nintedanib y agregado de pirfenidona (n=48), en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

comparación con -40,9 (31,4) mL en los pacientes tratados con monoterapia de nintedanib (n=44). [81-83]

Otras enfermedades pulmonares intersticiales (ILD) crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo

Se ha estudiado la eficacia clínica de **Vargatef** en pacientes con ILD crónica fibrosante con fenotipo progresivo en un estudio doble ciego, aleatorizado, comparativo con placebo, de fase III (INBUILD). Se excluyó a los pacientes con FPI. Los pacientes con diagnóstico clínico de ILD crónica fibrosante fueron seleccionados en función del nivel de fibrosis (> 10 % de características de fibrosis) según tomografía computada de alta resolución (HRCT) y si presentaban signos clínicos de progresión. Un total de 663 pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir **Vargatef** 150 mg dos veces al día o placebo equivalente por al menos 52 semanas. La mediana de exposición a **Vargatef** durante todo el estudio fue de 17,4 meses y la media de exposición a **Vargatef** durante todo el estudio fue de 15,6 meses. La aleatorización se estratificó de acuerdo con el nivel de fibrosis identificado mediante las lecturas centrales de una HRCT. Cuatrocientos doce pacientes que presentaron patrones fibróticos compatibles con neumonía intersticial usual (UIP) en la HRCT y 251 pacientes con otros patrones fibróticos observados en la HRCT fueron aleatorizados. Se establecieron dos poblaciones principales para los análisis de este estudio: todos los pacientes (la población total) y los pacientes que presentaron patrones fibróticos compatibles con UIP en la HRCT. Los pacientes con otros patrones fibróticos determinados por la HRCT representaron la población "complementaria". [3, 84-86]

El criterio de valoración primario fue la tasa anual de disminución de la capacidad vital forzada (CVF) (expresada en ml) a lo largo de 52 semanas. Los criterios de valoración secundarios clave fueron el cambio absoluto respecto del nivel inicial en el puntaje total del Cuestionario de King sobre enfermedades pulmonares intersticiales difusas (K-BILD) en la semana 52, el tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación aguda de la ILD o la muerte durante un período de 52 semanas y el tiempo transcurrido hasta la muerte durante un período de 52 semanas.

La media de edad de los pacientes (desvío estándar [SD, mín-máx] fue de 65,8 (9,8, 27-87) años y la media del porcentaje de la CVF previsto fue 69,0 % (15,6, 42-137). Los diagnósticos clínicos subyacentes de ILD de los grupos representados en el estudio fueron neumonitis por hipersensibilidad (26,1 %), ILD autoinmunitarias (25,6 %), neumonía intersticial idiopática no específica (18,9 %), neumonía intersticial idiopática inclasificable (17,2 %) y otras ILD (12,2 %).

Tasa anual de disminución de la CVF

La tasa anual de disminución de la CVF (expresada en ml) a lo largo de 52 semanas se redujo considerablemente en 107,0 ml en los pacientes en tratamiento con **Vargatef** respecto de los pacientes que recibieron placebo (tabla 11); esto equivalió a un efecto relativo del tratamiento del 57,0 %.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Tabla 11 Tasa anual de disminución de la CVF (ml) a lo largo de 52 semanas

	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día
Cantidad de pacientes analizados	331	332
Tasa ¹ (SE) de disminución a lo largo de 52 semanas	-187,8 (14,8)	-80,8 (15,1)
Comparación frente al placebo		
Diferencia ¹		107,0
IC del 95 %		(65,4, 148,5)
Valor p		< 0,0001
¹ Basado en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, patrones en HRCT, efectos fijos y continuos del tiempo, CVF inicial [expresada en ml], incluidas las interacciones de tratamiento por período y de nivel inicial por período.		

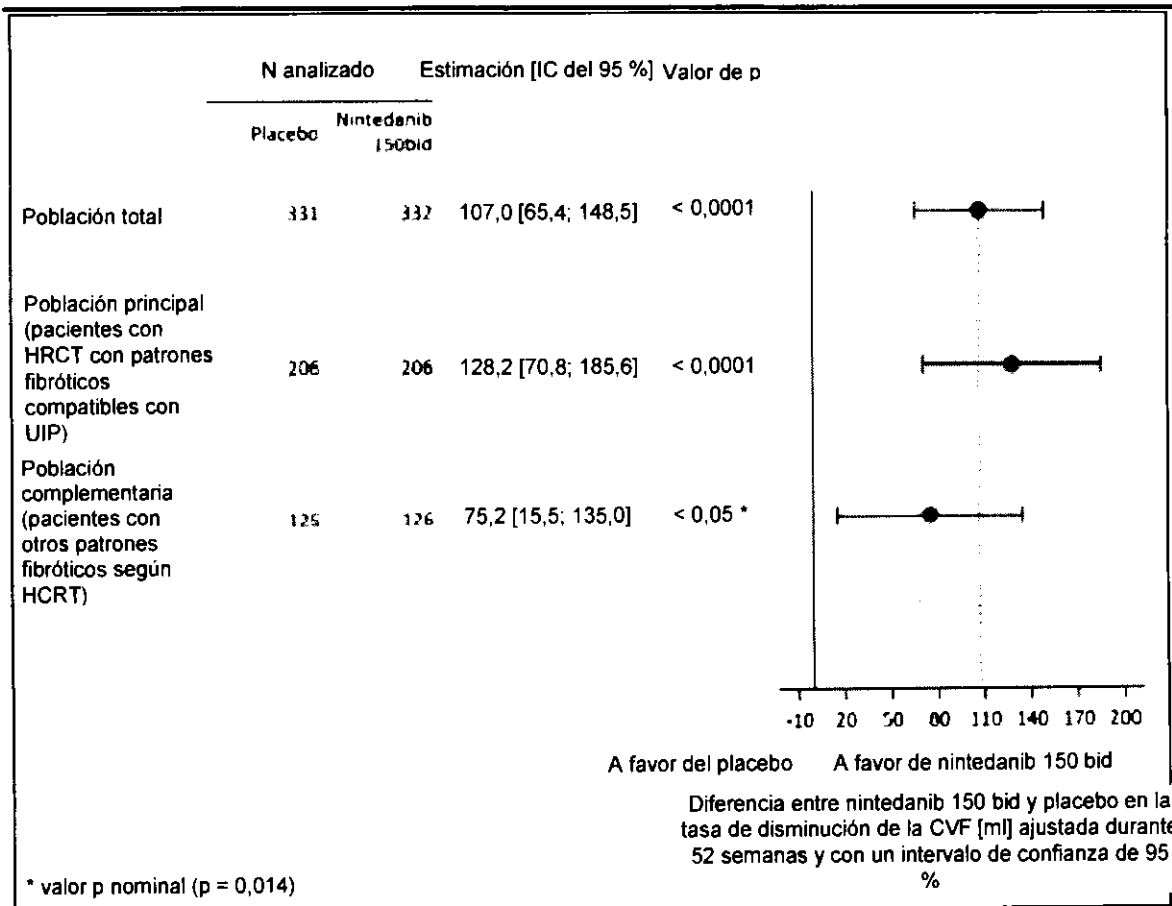
Se observaron resultados similares en las poblaciones principales de pacientes con HRCT con patrones fibróticos compatibles con UIP: la tasa anual de disminución de la CVF fue -211,1 ml/año en el grupo placebo (n = 206) y -82,9 ml/año en el grupo en tratamiento con **Vargatef** (n = 206). La diferencia entre los grupos de tratamiento fue 128,2 ml/año (IC del 95 %: 70,8, 185,6; p < 0,0001). Asimismo, el efecto del tratamiento fue constante en la población complementaria que presentó otros patrones fibróticos en la HRCT. La tasa anual de disminución de la CVF fue -154,2 ml/año en el grupo placebo (n = 125) y -79,0 ml/año en el grupo de tratamiento con **Vargatef** (n = 126). La diferencia entre los grupos de tratamiento fue 75,2 ml/año (IC del 95 %: 15,5, 135,0) con un valor p nominal < 0,05 (p = 0,014). (Figura 3)

Figura 3 Diagrama de bosque de la tasa anual de disminución de la CVF (expresada en ml) de las poblaciones de pacientes durante 52 semanas

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg



bid = dos veces al día

La robustez del efecto de **Vargatef** en la reducción de la tasa anual de disminución de la CVF quedó confirmada en todos los análisis de sensibilidad previamente especificados y se observaron resultados uniformes en todos los subgrupos previamente especificados (por ej., género, grupo etario, raza, porcentaje inicial de la CVF previsto y diagnóstico clínico subyacente original de ILD en los grupos).

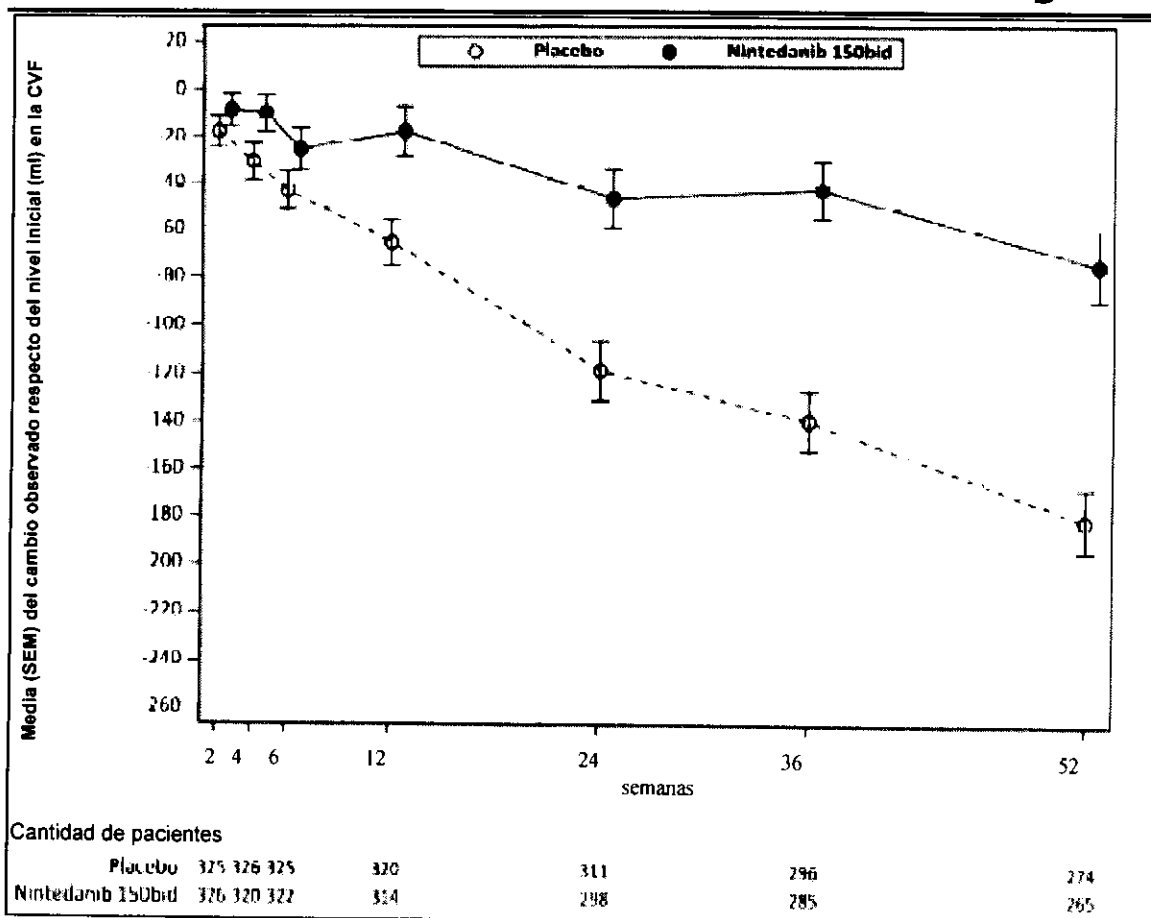
En la figura 4 se observa la evolución con el tiempo del cambio en la CVF inicial en los grupos de tratamiento.

Figura 4 Media (SEM) del cambio respecto del nivel inicial (ml) en la CVF observada a lo largo de 52 semanas

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg



bid = dos veces al día

Asimismo, se observaron efectos favorables de **Vargatef** sobre el cambio absoluto respecto del nivel inicial de la media ajustada del porcentaje de la CVF previsto en la semana 52. El cambio absoluto respecto del nivel inicial de la media ajustada del porcentaje de la CVF previsto en la semana 52 fue inferior en el grupo de tratamiento con nintedanib (-2,62 %) que en el grupo placebo (-5,86 %). La diferencia en la media ajustada entre los grupos de tratamiento fue 3,24 (IC del 95 %: 2,09, 4,40, p nominal < 0,0001).

Análisis de respondedores por CVF

La proporción de respondedores por CVF, definida como los pacientes con una disminución relativa en el porcentaje de la CVF previsto que no supera el 5 %, fue superior en el grupo de tratamiento con **Vargatef** que en el grupo placebo. Se observaron resultados similares en análisis que utilizaron un umbral del 10 % (tabla 12).

Tabla 12 Proporción de respondedores por CVF en la semana 52 del estudio INBUILD

	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces por día
Cantidad de pacientes analizados	331	332
Umbral del 5 %		

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Cantidad (%) de respondedores por CVF ¹	104 (31,4)	158 (47,6)
Comparación con placebo		
Cociente de probabilidades ²		2,01
IC del 95 %		(1,46, 2,76)
Valor p nominal		< 0,0001
Umbral del 10 %		
Cantidad (%) de respondedores por CVF ¹	169 (51,1)	197 (59,3)
Comparación con placebo		
Cociente de probabilidades ²		1,42
IC del 95 %		(1,04, 1,94)
Valor p nominal		0,0268
¹ Los pacientes respondedores son aquellos cuya disminución relativa no es superior a 5 % o a 10 % del porcentaje de la CVF previsto en función del umbral y que cuentan con una evaluación de la CVF a las 52 semanas (los pacientes con datos faltantes en la semana 52 se consideraron no respondedores). ² En base a un modelo de regresión logística con la covariable continua porcentaje inicial de la CVF previsto y la covariable binaria HRCT.		

Tiempo transcurrido hasta la primera exacerbación aguda de la ILD o la muerte

La proporción de pacientes que presentaron al menos un primer episodio de exacerbación aguda de la ILD o murieron durante el transcurso de 52 semanas fue 7,8 % en el grupo de tratamiento con **Vargatef** y 9,7 % en el grupo placebo. El riesgo de sufrir un primer episodio de exacerbación aguda de la ILD o la muerte fue inferior en número en el grupo que recibía tratamiento con **Vargatef** que en el de placebo: HR 0,80 (IC del 95 %: 0,48, 1,34; p nominal = 0,3948).

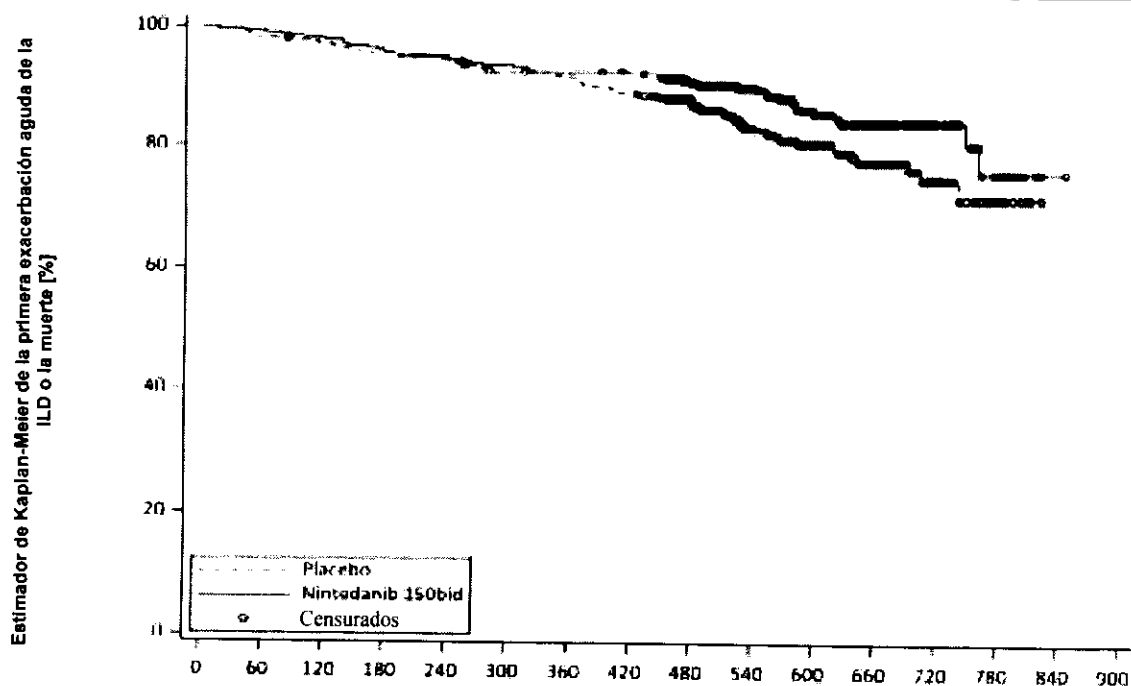
A partir del análisis de los datos de todo el estudio, se observó que el riesgo de padecer una primera exacerbación aguda de la ILD o la muerte disminuyó aún más en el grupo en tratamiento con **Vargatef** que en el grupo placebo: el HR fue 0,67 (IC del 95 %: 0,46, 0,98; p nominal = 0,0387); esto indica una disminución del 33 % en el riesgo de sufrir una primera exacerbación aguda de la ILD o la muerte en los pacientes tratados con **Vargatef** en comparación con los que recibieron el placebo (figura 5).

Figura 5 Estimador de tiempo de Kaplan-Meier hasta la primera exacerbación aguda de la ILD o la muerte durante todo el estudio

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg



Cantidad en riesgo	Tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la ILD o la muerte [días]															
	0	60	120	180	240	300	360	420	480	540	600	660	720	780	840	900
Placebo	331	325	320	314	311	302	298	290	272	171	121	77	35	13	0	0
Nintedanib 150bid	132	130	125	118	114	109	107	103	106	194	127	81	35	14	1	0

bid = dos veces al día

Análisis de supervivencia

La proporción de pacientes que murieron durante 52 semanas fue 4,8 % en el grupo de tratamiento con **Vargatef** en comparación con 5,1 % en el grupo placebo. El HR fue 0,94 (IC del 95 %: 0,47, 1,86; p nominal = 0,8544).

De acuerdo con el análisis de los datos de todo el estudio, el riesgo de muerte fue inferior en el grupo de tratamiento con **Vargatef** que en el grupo placebo. El HR fue 0,78 (IC del 95 %: 0,50, 1,21; p nominal = 0,2594). Esto indica una reducción del 22 % en el riesgo de muerte entre los pacientes tratados con **Vargatef** respecto de los que recibieron el placebo.

Tiempo hasta la progresión (≥ 10 % disminución absoluta en el % de CVF previsto) o la muerte

En el estudio INBUILD, el riesgo de progresión (≥ 10 % disminución absoluta en el % de CVF previsto) o de muerte se redujo en los pacientes tratados con **Vargatef**. La proporción de pacientes que presentaron un episodio a lo largo de 52 semanas fue 25,6 % en el grupo de tratamiento con **Vargatef** y 37,5 % en el grupo placebo. El HR fue 0,65 (IC del 95 %: 0,49, 0,85; p nominal = 0,0017).

De acuerdo con el análisis de los datos de todo el estudio, la proporción de pacientes que experimentó un episodio de progresión (≥ 10 % disminución absoluta en el % de CVF previsto) o la muerte fue 35,2 % en el grupo de tratamiento con **Vargatef** y 48,3 % en el grupo placebo. El HR fue 0,66 (IC del 95 %: 0,53, 0,83; p nominal = 0,0003). Esto indica una reducción del 34 % en

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

el riesgo de progresión ($\geq 10\%$ disminución absoluta en el % de CVF previsto) o la muerte entre los pacientes tratados con **Vargatef** en comparación con los que recibieron placebo.

Calidad de vida

En el estudio INBUILD, se midió la calidad de vida relacionada con la salud a las 52 semanas por medio de:

- cambio absoluto respecto del nivel inicial del puntaje total del Cuestionario de King sobre enfermedades pulmonares intersticiales difusas (K-BILD) (rango de 0 a 100; los puntajes más altos indican un mejor estado de salud)
- cambio absoluto respecto del nivel inicial del puntaje correspondiente al síntoma disnea de Viviendo con fibrosis pulmonar (L-PF) (rango de 0 a 100; los puntajes más altos indican un mayor deterioro)
- cambio absoluto respecto del nivel inicial del puntaje correspondiente al síntoma tos de Viviendo con fibrosis pulmonar (L-PF) (rango de 0 a 100; los puntajes más altos indican un mayor deterioro)

El cambio de la media ajustada respecto del valor inicial en el puntaje total de K-BILD de la semana 52 fue -0,79 unidades en el grupo placebo y 0,55 en el grupo de tratamiento con **Vargatef**. La diferencia entre los grupos de tratamiento fue 1,34 (IC del 95 %: -0,31, 2,98; p nominal: 0,1115).

El cambio absoluto de la media ajustada respecto del nivel inicial del puntaje correspondiente al síntoma disnea de L-PF en la semana 52 fue 4,28 en el grupo de tratamiento con **Vargatef** en comparación con 7,81 en el grupo placebo. La diferencia en la media ajustada entre los grupos a favor de **Vargatef** fue -3,53 (IC del 95 %: -6,14, -0,92; p nominal = 0,0081). El cambio absoluto de la media ajustada respecto del nivel inicial del puntaje correspondiente al síntoma tos de L-PF en la semana 52 fue -1,84 en el grupo de tratamiento con **Vargatef** en comparación con 4,25 en el grupo placebo. La diferencia en la media ajustada entre los grupos a favor de **Vargatef** fue -6,09 (IC del 95 %: -9,65, -2,53; p nominal = 0,0008).

Enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica (SSc-ILD)

Se ha estudiado la eficacia clínica de **Vargatef** en pacientes con SSc-ILD en un estudio doble ciego, aleatorizado, comparativo con placebo, de fase III (SENSCIS). Los pacientes fueron diagnosticados con SSc-ILD sobre la base de los criterios de clasificación para la SSc establecidos en 2013 por el Colegio de Reumatología de Estados Unidos (*American College of Rheumatology*) / *Liga Europea contra el Reumatismo (European League Against Rheumatism)* y de una tomografía computada de tórax de alta resolución (HRCT) realizada dentro de los 12 meses previos. Un total de 580 pacientes fueron aleatorizados (1:1) a recibir **Vargatef** 150 mg bid o placebo equivalente durante al menos 52 semanas, de los cuales 576 pacientes recibieron tratamiento. La aleatorización se estratificó de acuerdo con el estado de Anticuerpos anti-Topoisomerasa (ATA). Cada paciente permaneció en tratamiento en un estudio ciego durante 100 semanas (mediana de exposición de **Vargatef** 15,4 meses; media de exposición de **Vargatef** 14,5 meses). [4; 23].

El criterio de valoración primario fue la tasa anual de disminución de la capacidad vital forzada (CVF) a lo largo de 52 semanas. Los criterios de valoración secundarios clave fueron el cambio absoluto respecto del nivel inicial en el puntaje de piel de Rodnan modificado (*modified Rodnan*

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Skin Score: mRSS) en la semana 52 y el cambio absoluto respecto del nivel inicial en el puntaje total del Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ) en la semana 52.

En la población general, el 75,2 % de los pacientes eran de sexo femenino. La media de edad (desvío estándar [SD, Mín.-Máx.]) era de 54,0 (12,2; 20-79) años. En general, el 51,9 % de los pacientes presentaba esclerosis sistémica cutánea (SSc) difusa y el 48,1 % padecía SSc cutánea limitada. El tiempo promedio (SD) desde la primera aparición de un síntoma no asociado a la enfermedad de Raynaud fue 3,49 (1,7) años. El 49,0 % de los pacientes permanecieron en tratamiento estable con micofenolato en el nivel inicial. El perfil de seguridad en los pacientes tratados con o sin micofenolato en el nivel inicial fue similar.

Tasa anual de disminución de la CVF

La tasa anual de disminución de la CVF (en mL) a lo largo de 52 semanas se redujo significativamente en 41,0 mL en los pacientes que recibieron **Vargatef**, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (Tabla 13), lo que corresponde a un efecto relativo del tratamiento del 43,8 %.

Tabla 13 Tasa anual de disminución de la CVF (mL) a lo largo de 52 semanas

	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día
Cantidad de pacientes analizados	288	287
Tasa ¹ (SE) de disminución a lo largo de 52 semanas	-93,3 (13,5)	-52,4 (13,8)
Comparación frente al placebo		
Diferencias ¹		
IC del 95 %		(2,9; 79,0)
Valor p		<0,05

¹ Basado en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, estado ATA, sexo, efectos fijos y continuos del tiempo, CVF inicial [ml], edad, altura, incluidas las interacciones de tratamiento por período y de nivel inicial por período. El efecto aleatorio se incluyó para intercepto y tiempos específicos del paciente. Los errores "paciente por paciente" fueron modelados por una matriz de varianza-covarianza no estructurada. La variabilidad entre individuos fue modelada por una matriz de varianza-covarianza de componentes de varianza.

El efecto de **Vargatef** en la reducción de la tasa anual de disminución de la CVF fue similar en todos los análisis de sensibilidad previamente especificados, y no se detectó heterogeneidad en los subgrupos prespecificados (por ej, por edad, sexo y uso de micofenolato).

Asimismo, se observaron efectos similares en otros criterios de valoración de la función pulmonar, p. ej., cambio absoluto respecto del nivel inicial en la CVF en mL a la semana 52 (Figura 6 y Tabla 14) y tasa de disminución de la CVF en porcentaje pronosticado a lo largo de 52 semanas (Tabla 15) que confirman también los efectos de **Vargatef** en la ralentización de la progresión de SSc-ILD. Además, menos pacientes del grupo tratado con **Vargatef** tuvieron una disminución absoluta de la CVF > 5 % pronosticado (20,6 % en el grupo tratado con **Vargatef** frente al 28,5 % en el

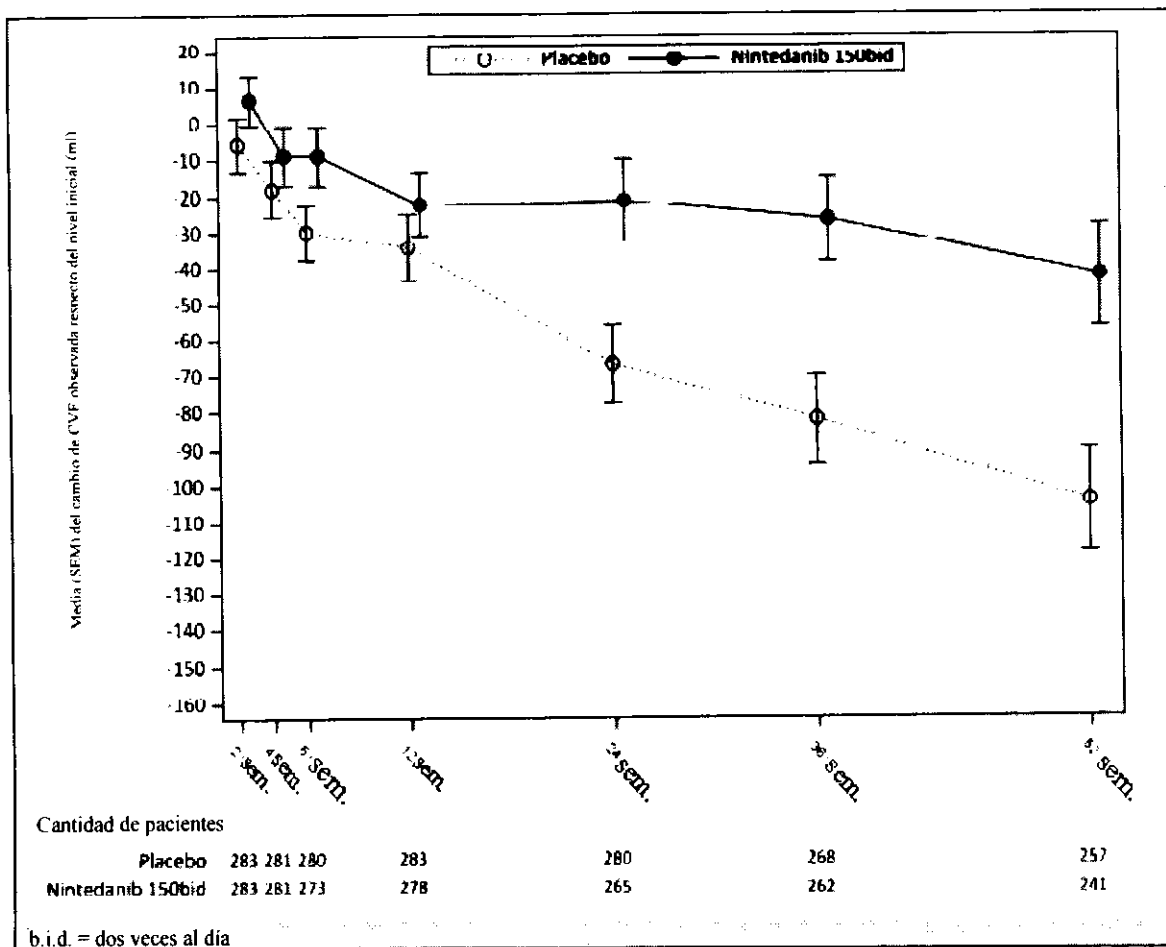
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

grupo tratado con placebo, OR=0,65; P=0,0287). La disminución relativa de la CVF en mL >10 % fue similar entre ambos grupos (16,7 % en el grupo de **Vargatef** frente al 18,1 % en el grupo placebo, OR=0,91, p=0,6842). En estos análisis, los valores faltantes de CVF en la semana 52 se imputaron con el peor valor del paciente durante el tratamiento.

Un análisis exploratorio de datos de hasta 100 semanas (duración máxima del tratamiento en SENSICIS) sugirió que el efecto de **Vargatef** durante el tratamiento en la ralentización de la progresión de SSC-ILD perduró después de 52 semanas.

Figura 6 Media (SEM) del cambio respecto del nivel inicial (mL) en la CVF observada a lo largo de 52 semanas



FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Tabla 14 Cambio absoluto respecto del nivel inicial en la CVF (mL) a lo largo de 52 semanas

	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día
Cantidad de pacientes analizados	288	288
Media (SD) en el nivel inicial	2541,0 (815,5)	2458,5 (735,9)
Media ¹ (SE) del cambio respecto del nivel inicial en la semana 52	101,0 (13,6)	-54,6 (13,9)
Comparación frente al placebo		
Media ¹		46,4
IC del 95 %		(8,1; 84,7)
Valor p		<0,05

¹ Basado en un modelo MMRM con efectos categóricos fijos de estado ATA, visita, interacción de tratamiento por visita, interacción de nivel inicial por visita, edad, sexo y altura. La visita fue la medida repetida. Los errores "paciente por paciente" fueron modelados por una matriz de varianza-covarianza no estructurada. La media ajustada se basó en todos los pacientes analizados en el modelo (no solo en pacientes con un valor inicial y medición en la semana 52).

Tabla 15 Tasa anual de disminución de la CVF (% pronosticado) a lo largo de 52 semanas

	Placebo	Vargatef 150 mg dos veces al día
Cantidad de pacientes analizados	288	287
Tasa ¹ (SE) de disminución a lo largo de 52 semanas	-2,6 (0,4)	-1,4 (0,4)
Comparación frente al placebo		
Diferencias ¹		1,15
IC del 95 %		(0,09; 2,21)
Valor p		<0,05

¹ Basado en un modelo de regresión de coeficientes aleatorios con efectos categóricos fijos del tratamiento, estado ATA, sexo, efectos fijos y continuos del tiempo, CVF inicial [% pronosticado], incluidas las interacciones de tratamiento por periodo y de nivel inicial por periodo. El efecto aleatorio se incluyó para intercepto y tiempos específicos del paciente. Los errores "paciente por paciente" fueron modelados por una matriz de varianza-covarianza no estructurada. La variabilidad entre individuos fue modelada por una matriz de varianza-covarianza de componentes de varianza.

Cambio respecto del nivel inicial en el puntaje de piel de Rodnan modificado (mRSS) en la semana 52.

El cambio absoluto respecto del nivel inicial de la media ajustada en mRSS en la semana 52 fue similar entre el grupo tratado con **Vargatef** (-2,17 (IC del 95 % -2,69, -1,65)) y el grupo tratado con placebo (-1,96 (IC 95 % -2,48, -1,45)). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue -0,21 (IC 95 % -0,94, 0,53; p = 0,5785).

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg*Cambio respecto del nivel inicial en el puntaje total del Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ) en la semana 52*

El cambio absoluto respecto del nivel inicial de la media ajustada en el puntaje total del SGRQ en la semana 52 fue similar entre el grupo tratado con **Vargatef** (0,81 (IC 95 % -0,92, 2,55)) y el grupo tratado con placebo (-0,88 (IC 95 % -2,58, 0,82)). La diferencia media ajustada entre los grupos de tratamiento fue 1,69 (IC 95 % CI -0,73, 4,12; p = 0,1711).

Análisis de la supervivencia

La mortalidad a lo largo de todo el estudio fue similar entre el grupo tratado con **Vargatef** (N = 10; 3,5 %) y el grupo tratado con placebo (N = 9; 3,1 %). El análisis del tiempo hasta la muerte durante todo el estudio arrojó una HR de 1,16 (IC 95 % 0,47, 2,84; p = 0,7535).

*Calidad de vida***1. Para pacientes con cáncer pulmonar**

El tratamiento con **Vargatef** no modificó significativamente el tiempo hasta el deterioro de los síntomas previamente especificados de tos, disnea y dolor, pero condujo a un deterioro significativo en la escala de síntomas de diarrea. No obstante ello, se observó un beneficio general del tratamiento con nintedanib sin que se viera afectada negativamente la calidad de vida autoinformada. [1;5;6].

Efecto sobre el intervalo QT

Se efectuaron y se analizaron mediciones de QT/QTc a partir de un estudio específico en el cual se comparó la monoterapia de nintedanib frente a la monoterapia de sunitinib en pacientes con carcinoma renal. En este estudio, dosis únicas orales de 200 mg de nintedanib y dosis múltiples orales de 200 mg de nintedanib administradas dos veces al día durante 15 días no prolongaron el intervalo QTcF. [11].

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

Sin embargo, no se llevó a cabo ningún estudio exhaustivo en relación con el intervalo QT para nintedanib administrado en combinación con docetaxel.

Población pediátrica

No se han llevado a cabo estudios clínicos en niños ni adolescentes.

Farmacocinética

La farmacocinética (PK) de nintedanib se puede considerar lineal en relación con el tiempo (es decir, los datos de las dosis únicas se pueden extrapolar a datos de dosis múltiples). La acumulación observada tras la administración de dosis múltiples fue de 1,04 veces para C_{max} y de 1,38 veces para AUC_{τ} . Las concentraciones mínimas de nintedanib se mantuvieron estables durante más de un año [87].

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Absorción

Nintedanib alcanzó las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 2 - 4 horas después de la administración por vía oral como cápsulas de gelatina blanda en estado posprandial (rango: 0,5 - 8 horas; [87]). La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg fue 4,69 % (CI 90 %: 3,615 - 6,078) en los voluntarios sanos [88]. La absorción y la biodisponibilidad se ven reducidas por los efectos de los transportadores y por un grado sustancial de metabolismo de primer paso.

La proporcionalidad a la dosis se demostró a través del incremento de la exposición a nintedanib (rango de dosis de 50 - 450 mg una vez al día y de 150 - 300 mg dos veces al día). Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio dinámico se lograron dentro de un lapso de administración de una semana como máximo [87].

Tras la ingesta de alimentos, la exposición a nintedanib se incrementó aproximadamente un 20 % en comparación con la administración en ayunas (CI: 95,3 - 152,5 %) y la absorción fue más lenta (mediana de t_{max} ; en ayunas: 2,00 horas; en estado postprandial: 3,98 h) [20].

Distribución

Nintedanib sigue una cinética de disposición como mínimo bifásica. Tras la administración mediante infusión intravenosa, se observó un importante volumen de distribución (V_{ss} : 1050 L, 45,0% gCV) [88].

El grado de unión a las proteínas de nintedanib observado *in vitro* en el plasma humano fue elevado, con una fracción ligada del 97,8 %. Se considera que la albúmina sérica es la principal proteína de unión [89]. Nintedanib se distribuye preferentemente en el plasma, con una relación sangre:plasma de 0,869 [89].

Biotransformación

La reacción metabólica prevalente en el caso de nintedanib es la escisión hidrolítica por esterasas, que conduce a la formación de la fracción ácido libre BIBF 1202. BIBF 1202 luego es glucuronizado por las enzimas UGT (a saber, UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 y UGT 1A10), con la consecuente transformación en el BIBF 1202 glucurónido [90].

Sólo un grado mínimo de la biotransformación de nintedanib estuvo relacionada con las vías del CYP, siendo CYP 3A4 la enzima predominante en dicho proceso [48,50,91-93]. El principal metabolito dependiente de CYP no pudo ser detectado en el plasma en el estudio de absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME) en humanos [90]. *In vitro*, el metabolismo dependiente de CYP representó aproximadamente un 5 %, en comparación con alrededor de un 25 % en el caso de la escisión de ésteres.

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

En los experimentos *in vivo* preclínicos, BIBF 1202 no evidenció eficacia a pesar de su actividad en los receptores que son el blanco de acción del principio activo [94]

Eliminación

La depuración plasmática total tras la administración por infusión intravenosa fue elevada (CL: 1390 mL/min, gCV 28,8 %) [88]. La excreción urinaria del principio activo inalterado dentro de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

las 48 horas fue de aproximadamente el 0,05 % de la dosis (gCV 31,5 %) tras la administración por vía oral, y del aproximadamente el 1,4 % de la dosis (gCV 24,2 %) tras la administración por vía intravenosa; la depuración renal fue 20 mL/min (gCV 32,6 %). La principal vía de eliminación de la radioactividad relacionada con el fármaco tras la administración por vía oral de [¹⁴C] nintedanib fue la excreción fecal/biliar (93,4 % de la dosis, gCV 2,61 %). La contribución de la excreción renal a la depuración total fue baja (0,649 % de la dosis, gCV 26,3 %). La recuperación total se consideró completa (superior al 90 %) dentro de los 4 días subsiguientes a la administración [95]. La semivida terminal de nintedanib fue de entre 10 y 15 h (% gCV aprox. 50 %; [87]).

Relación exposición-respuesta**1. Para pacientes con cáncer pulmonar**

En los análisis exploratorios de la relación farmacocinética (PK)-eventos adversos, una mayor exposición a nintedanib tendió a estar asociada con elevaciones en las enzimas hepáticas, aunque sin eventos adversos gastrointestinales [6,87].

No se efectuaron análisis de farmacocinética-eficacia para los criterios de valoración clínicos. El análisis de regresión logística reveló una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a nintedanib y la respuesta de DCE-MRI [69].

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica

Los análisis de exposición-respuesta de los pacientes con FPI, otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y SSc-ILD indicaron una relación pseudo $E_{\text{máx}}$ entre la exposición y la tasa de descenso anual de la CVF con un EC_{50} de alrededor de 3 ng/mL (error estándar relativo: alrededor de 55 %). Para fines comparativos, la mediana de las concentraciones valle de nintedanib observadas para 150 mg bid de Vargatef fue de aproximadamente 10 ng/mL.

En lo que respecta a la seguridad, aparentemente hubo una relación débil entre la exposición plasmática a nintedanib y las evaluaciones de los niveles de ALT y/o AST. La dosis real administrada podría ser un mejor predictor del riesgo de desarrollar diarrea de cualquier intensidad, incluso aunque no se pueda descartar la exposición plasmática como un factor de riesgo determinante (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales*). [3; 4;23; 96 - 100]

Factores intrínsecos y extrínsecos. Poblaciones especiales

Las propiedades farmacocinéticas de nintedanib fueron similares en los voluntarios sanos, en los pacientes con FPI, pacientes con otras ILD crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo, pacientes con SSc-ILD y en los pacientes oncológicos. Sobre la base de los resultados de los análisis de farmacocinética poblacional y las investigaciones descriptivas, la exposición a nintedanib no se vio influenciada por el sexo (con corrección para peso corporal), la existencia de un deterioro renal leve o moderado (estimado sobre la base de la depuración de creatinina), la presencia de metástasis hepáticas, el puntaje de estado funcional ECOG, el consumo de alcohol ni el genotipo de P-gp [3;4;10;23;47;100;101]. Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron efectos moderados sobre la exposición a nintedanib dependientes de la edad, el peso corporal y la raza que se detallan

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**

a continuación [10]. Sobre la base de la elevada variabilidad interindividuo de la exposición que se observó en los estudios clínicos, estos efectos no se consideran clínicamente relevantes. (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales*).

Edad

La exposición a nintedanib se incrementó en forma lineal en función de la edad. Los valores de $AUC_{t,ss}$ evidenciaron una reducción del 16 % para un paciente de 45 años de edad (percentil 5) y se incrementaron a razón de un 13 % para un paciente de 76 años de edad (percentil 95) respecto de un paciente con una mediana de edad de 62 años. El rango de edad cubierto por el análisis fue de 29 a 85 años; aproximadamente el 5 % de la población era mayor de 75 años.

No se han efectuado estudios en poblaciones pediátricas.

Peso corporal

Se observó una correlación inversa entre el peso corporal y la exposición a nintedanib. Los valores de $AUC_{t,ss}$ se incrementaron a razón de un 25 % para un paciente de 50 kg (percentil 5) y se redujeron a razón de un 19 % para un paciente de 100 kg (percentil 95) respecto de un paciente con una mediana de peso de 71,5 kg.

Raza

La exposición media de la población a nintedanib fue 33-50 % más alta en los pacientes procedentes de China, Taiwán e India y un 16% más alta en los pacientes japoneses, en tanto que fue un 16-22 % más baja en los pacientes de Corea, en comparación con los caucásicos (con corrección para peso corporal). [26]

Los datos obtenidos a partir de sujetos de raza negra fueron muy limitados, pero se ubicaron dentro del mismo rango que aquellos de los sujetos caucásicos.

Insuficiencia hepática

En un estudio específico de fase I en el que se tomó como blanco a sujetos sanos, la exposición al nintedanib, considerando tanto la C_{max} como el AUC, fue 2,2 veces mayor en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A; IC 90% de la C_{max} : 1,3 – 3,7; IC 90% del AUC: 1,2 – 3,8 respectivamente). En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), fue 7,6 veces mayor en términos de la C_{max} (IC 90%: 4,4 – 13,2) y 8,7 veces mayor en términos del AUC (IC 90%: 5,7 – 13,1) en comparación con pacientes sanos. No se estudiaron sujetos con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). [17-19]

Tratamiento concomitante con pirfenidona

- 2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica*

Se estudió el tratamiento concomitante de Vargatef con pirfenidona en un estudio exclusivo de farmacocinética realizado en pacientes con FPI. El grupo 1 recibió una única dosis de 150 mg de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

Vargatef antes y después del ajuste ascendente de la dosis a 801 mg de pirfenidona tres veces al día en estado de equilibrio dinámico. El grupo 2 recibió tratamiento con 801 mg de pirfenidona tres veces al día en estado de equilibrio dinámico y se realizó una determinación del perfil farmacocinético antes y después de, al menos, 7 días de tratamiento concomitante con 150 mg de **Vargatef** dos veces al día. En el grupo 1, las proporciones ajustadas de la media geométrica (intervalo de confianza (IC) del 90%) fueron 93% (57% - 151%) y 96% (70% - 131%) para la C_{max} y AUC_{0-tz} de nintedanib, respectivamente (n=12). En el grupo 2, las proporciones ajustadas de la media geométrica (IC del 90%) fueron 97% (86% - 110%) y 95% (86% - 106%) para la $C_{max,ss}$ y $AUC_{\tau,ss}$ de pirfenidona, respectivamente (n=12).

En base a estos resultados, no hay evidencia de la existencia de interacciones medicamentosas farmacocinéticas relevantes entre nintedanib y pirfenidona cuando estos fármacos se administran como tratamiento combinado. [82;83;102]

Tratamiento concomitante con bosentán

Se investigó el tratamiento concomitante de **Vargatef** con bosentán en un estudio exclusivo de farmacocinética realizado en voluntarios sanos. Los sujetos recibieron una única dosis de 150 mg de **Vargatef** antes y después de dosis múltiples de 125 mg de bosentán dos veces al día en estado de equilibrio dinámico. Las proporciones ajustadas de la media geométrica (intervalo de confianza (IC) del 90 %) fueron 103 % (86 % - 124 %) y 99 % (91 % - 107 %) para la C_{max} y AUC_{0-tz} de nintedanib, respectivamente (n=13), lo cual indica que la coadministración de nintedanib y bosentán no alteró la farmacocinética de nintedanib [54].

Potencial de interacciones medicamentosas*Metabolismo*

No se espera que se produzcan interacciones medicamentosas entre nintedanib y los sustratos del CYP, los inhibidores del CYP o los inductores del CYP, ya que nintedanib, BIBF 1202 y el glucurónido BIBF 1202 no evidenciaron efectos de inhibición ni de inducción de las enzimas del CYP en los ensayos preclínicos y nintedanib no fue metabolizado en un grado relevante por las enzimas del CYP [48-53].

Transporte

Nintedanib es un sustrato de la P-gp. Para el potencial de interacción de nintedanib con este transportador, véase la sección *Interacciones*. Se ha comprobado que nintedanib no es un sustrato ni un inhibidor de OATP-1B1, OATP-1B3, OATP-2B1, OCT-2 o MRP-2 *in vitro*. Nintedanib tampoco fue un sustrato de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP). Sólo se observó un débil potencial inhibidor sobre OCT-1, BCRP y P-gp *in vitro*, el cual se considera de escasa relevancia clínica. Lo mismo aplica a nintedanib en cuanto a ser un sustrato de OCT-1 [103;104].

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

TOXICOLOGÍAToxicología general

Los estudios de toxicidad de dosis únicas en ratas [105] y en ratones [106] indicaron un bajo potencial de toxicidad aguda para nintedanib. En los estudios de toxicología de dosis repetidas en ratas, [40-42] los efectos adversos (p. ej., engrosamiento de las placas epifisarias, lesiones de los incisivos) estuvieron mayormente relacionados con el mecanismo de acción (es decir, inhibición del VEGFR-2) de nintedanib. Estos cambios son efectos conocidos de otros inhibidores del VEGFR-2 y pueden considerarse efectos de la clase farmacológica.

Se observó un cuadro de diarrea y vómitos acompañado de una disminución del consumo de alimentos y descenso del peso corporal en los estudios de toxicidad efectuados en no roedores [42-45].

No hubo evidencia de elevación de las enzimas hepáticas en ratas, perros ni monos *Cynomolgus*. Las elevaciones leves de las enzimas hepáticas que no se debieron a efectos adversos serios, como la diarrea, se observaron únicamente en los monos *Rhesus* [107].

Toxicidad para la reproducción**1. Para pacientes con cáncer pulmonar**

Un estudio de fertilidad masculina y desarrollo embrionario temprano en ratas que abarcó hasta la fase de implantación no reveló ningún efecto sobre la fertilidad masculina ni el aparato reproductor de los machos [38].

En ratas se observó letalidad embrio-fetal y efectos teratogénicos con una exposición inferior a la exposición humana, con la dosis máxima recomendada en humanos MRHD) de 200 mg dos veces al día [34,35]. También se observaron efectos sobre el desarrollo del esqueleto axial y sobre el desarrollo de las grandes arterias en niveles de exposición subterapéuticos.

En los conejos, se observó letalidad embriofetal y efectos teratogénicos comparables a los detectados en las ratas con una exposición ligeramente superior a la de las ratas. [92;108]

En las ratas, se observó la excreción de pequeñas cantidades de nintedanib radiomarcado y/o sus metabolitos en la leche ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) [37].

A partir de los estudios de carcinogénesis de 2 años de duración realizados en ratones y ratas, no surgió evidencia alguna de un potencial carcinogénico de nintedanib. [109,110]

Los estudios de genotoxicidad no indicaron ningún potencial mutagénico para nintedanib. [111-113]

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática, otras enfermedades pulmonares intersticiales crónicas fibrosantes con fenotipo progresivo y enfermedad pulmonar intersticial asociada a esclerosis sistémica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**

Un estudio de fertilidad masculina y desarrollo embrionario temprano en ratas que abarcó hasta la fase de implantación no reveló ningún efecto sobre la fertilidad masculina ni el aparato reproductor de los machos [38].

En las ratas, se observó letalidad embriofetal y efectos teratogénicos en niveles de exposición inferiores a la exposición humana, con la dosis máxima recomendada para los humanos (MRHD) de 150 mg dos veces al día [34;35]. También se observaron efectos sobre el desarrollo del esqueleto axial y sobre el desarrollo de las grandes arterias en niveles de exposición subterapéuticos.

En los conejos, se observó letalidad embriofetal y efectos teratogénicos comparables a los detectados en las ratas con una exposición ligeramente superior a la de las ratas [92,108]

En las ratas, se observó la excreción de pequeñas cantidades de nintedanib radiomarcado y/o sus metabolitos en la leche ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) [37].

A partir de los estudios de carcinogénesis de 2 años de duración realizados en ratones y ratas, no surgió evidencia alguna de un potencial carcinogénico de nintedanib. [109;110]

Los estudios de genotoxicidad no indicaron ningún potencial mutagénico para nintedanib. [111-113]

ALMACENAMIENTO

Almacenar a no más de 25° C.

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

LISTADO DE REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaiser, R., U. Lemke, and M. Mueser, Clinical Overview: Nintedanib (BIBF 1120) soft capsules, 100 mg, 150 mg. 02 September 2013. (U13-1506-01)
2. Schlenker-Herceg, R. and K. Herbach, Clinical Overview: Nintedanib (BIBF 1120), Soft capsules; 150 mg, 100 mg, Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and to slow disease progression. (c02153150)
3. Clinical Overview - Treatment of chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype. (c26919842-01)
4. Sroka-Saidi K., G.M., Wind S., Clinical Overview - Treatment of systemic sclerosis (SSc), based on clinical benefit demonstrated in SSc-associated interstitial lung disease and skin fibrosis.(c26131489-01)
5. Hanft, G., et al., Multicentre, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent non-small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy (1199.13). Study number 1199.13. 19 September 2012. (U10-1991-01)
6. Voccia, I., et al., Multicentre, randomised, double-blind, Phase III trial to investigate the efficacy and safety of oral BIBF 1120 plus standard docetaxel therapy compared to placebo plus standard docetaxel therapy in patients with stage IIIB/IV or recurrent non-small cell lung cancer after failure of first line chemotherapy (LUME-Lung 1). Study number 1199.13. 26 August 2013. (U13-1504-01)
7. De Mont, H., et al., A phase I open label dose escalation study of continuous (except on the days of chemotherapy infusion) oral treatment with BIBF 1120 together with docetaxel and prednisone in patients with hormone refractory prostate cancer. Study number 1199.4. 16 May 2008. (U08-1273-02)
8. Kattenbeck, B., et al., A Phase I open label study of continuous oral treatment with BIBF 1120 together with pemetrexed in previously treated patients with non-small cell lung cancer. Study number 1199.18. 14 June 2011. (U08-3886-02)
9. Schlenker, H., et al., ema-responses-nintedanib-ipf-d120. (ra00641845)
10. Schmid, U. and M. Freiwald, Combined population pharmacokinetic analysis of nintedanib in non-small cell lung cancer (NSCLC) and idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) patients. Study number 1199_0010_13_14_30 PopPK_PD. 27 August 2013. (U13-1588-01).
11. Temple, G., et al., A randomised, open-label, parallel-arm Phase II study comparing the efficacy and tolerability of BIBF 1120 versus sunitinib in previously untreated patients with renal cell cancer. Study number 1199.26. 27 August 2013. (U12-1799-01)
12. Brun, M., et al., A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual Forced Vital Capacity decline, in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). Study number 1199.34. (U13-2382-01)
13. Brun, M., et al., A 52 weeks, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of oral BIBF 1120, 150 mg twice daily, on annual Forced Vital Capacity decline, in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF). Study number 1199.32. (U13-2381-01)
14. Clinical Overview Statement. Ofev (nintedanib, BIBF 1120). Recommendation of a reduced dose for patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A). March 2016. (c09101405-01)
15. Loembe, A., et al., A multicentre, open label, phase I / randomised phase II study to evaluate safety, pharmacokinetics and efficacy of BIBF 1120 in comparison with Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma patients. Study number 1199.37. 31 May 2011. (U11-1734-01)
16. Choi, C., et al., multicenter, open label, phase I/randomized phase II study to evaluate safety, pharmacokinetics and efficacy of BIBF 1120 in comparison with sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma patients in Asia. Study number 1199.39. 28 May 2013. (U13-1391-01)
17. Dallinger, C. and U. Lemke, Clinical Overview Statement. Addition of hepatic impairment information (study 1199.200 in volunteers with hepatic impairment; studies 1199.37 and 1199.39 in patients with hepatocellular carcinoma). (c03333513-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

18. Dallinger, C. and U. Lemke, Clinical Overview Statement. Addition of hepatic impairment information (study 1199.200 in volunteers with hepatic impairment; studies 1199.37 and 1199.39 in patients with hepatocellular carcinoma). (c03586260-01)
19. Saito, et al., An open label, dose escalation phase I study to evaluate the safety and tolerability of continuous twice-daily oral treatment of nintedanib in Japanese patients with hepatocellular carcinoma. (c03308830-01)
20. Rathgen, K., P. Stopfer, and B. Gaschler-Markefski, Safety and pharmacokinetics/bioavailability of a single dose of 150 mg BIBF 1120 administered as soft gelatine capsules with and without food to healthy male volunteers in an open, randomised, intra-individual crossover comparison design. Study number 1199.17. 04 August 2006. (U06-1411-02)
21. Randlkofer B., S.S., Clinical Overview Statement. Supporting the update of the company's core product information to include renal impairment in section 'Special warnings and precautions'. (c23274245)
22. Summary of Clinical Safety - Treatment of chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype. (c26920734)
23. Gahlemann M., H.K., Randlkofer B., Schmegner C., Sroka-Saidi K., Wind S., Summary of Clinical Pharmacology Studies - Treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. (c26224518-01)
24. S., S. and B. Randlkofer, Clinical Overview Statement. Supporting the update of the company's core product information to include additional information on dehydration and electrolyte disturbances. (c16833332-01)
25. Randlkofer B., S.S., Clinical Overview Statement - Supporting the update of the company's core product information to include the occurrence of severe DILI with a fatal outcome. (c20146211-01)
26. B, R., Clinical Overview Statement - Supporting the update of the Company Core Data Sheet (0286-08) to include drug-induced liver injury (DILI) as adverse drug reaction, with additional information on subgroups and exposure. (c14065189-01)
27. Verheul, H.M.W. and H.M. Pinedo, Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. Nat Rev Cancer, 2007. 7: p. 475-485. (R12-3827)
28. Moeldner and K., Clinical Overview: Nintedanib (BIBF 1120) soft capsules, 100 mg, 150 mg. (c02095913)
29. Moeldner, K., Clinical Overview Statement Supporting the update of the company's core product information to more comprehensively characterise the side effect of 'bleeding' based on data from the post-marketing period. (c17553588)
30. Randlkofer, B. and S. Stowasser, Clinical Overview Statement Supporting the update of the company's core product information to more comprehensively characterise the safety profile of nintedanib and the risk factors potentially associated with nintedanib treatment in the postmarketing period. (c17264315-01)
31. Randlkofer B., S.S., Clinical Overview Statement. Supporting the update of the company's core product information to include the occurrence of gastrointestinal perforation with fatal outcome in section 'Special warnings and precautions'. (c22754192)
32. Sauter W., S.S., Girard M., Wiebe S., SENSICIS: A double-blind, randomised, placebo controlled trial evaluating efficacy and safety of oral nintedanib treatment for at least 52 weeks in patients with 'Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease' (SSc-ILD). (c22686034)
33. Luess, H., Clinical Overview Statement - nintedanib pregnancy February 2019. (c26591989)
34. Sokoliess, T., et al., BIBF 1120 ES: Preliminary study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration Non-GLP. Study number 07B002. 28 August 2007. (U07-1710-02)
35. Sokoliess, T., et al., BIBF 1120 ES: Preliminary study for effects on embryo-fetal development in rats by oral (gavage) administration Non-GLP. Study number 07B030. 21 January 2008. (U07-1814)
36. Clinical summary for Nintedanib (BIBF. Summary of Clinical Safety and Efficacy (IPF). (U13-2383-01)
37. Binder, R., Transfer of BIBF 1120 to milk after oral (gavage) administration of [¹⁴C]BIBF 1120 to lactating rats; Report / Study no.: A196/09RB. 17 July 2012. (U12-1855-01)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

38. Viertel, B., M. Klumpp, and S. Mousa, BIBF 1120 ES: Study of male fertility and early embryonic development to implantation in rats by oral (gavage) administration. Report/study number 09b060. 06 October 2010. (U10-1128-01)
39. Fuchs, A., BIBF 1120: 28-day oral (gavage) administration toxicity study in the cynomolgus monkey followed by a 2-week recovery period. Study number Covance 1813-040. 12 December 2002. (U03-1326)
40. Binder, R., et al., BIBF 1120: 13-week oral (gavage) toxicity study in rats. Study number 02B085. 29 January 2004. (U04-1065)
41. Colbatzky, F., et al., BIBF-1120: 4-week oral (gavage) toxicity study in the rat. Study number 02B012. 22 September 2004. (U04-1812)
42. Mauz, A., et al., BIBF 1120: 6-month oral (gavage) toxicity study in rats with an 8-week recovery period. Study number 03B073. 13 July 2005. (U05-1843)
43. Kilpatrick, H., et al., BIBF 1120: Toxicity study by oral gavage administration to cynomolgus monkeys for 13-weeks followed by a 4-week recovery period. Study number BOI 251/032137. 26 August 2005. (U05-2245)
44. Bellot, M., BIBF 1120: 4-week oral (gavage) toxicity study in the rhesus monkey followed by a 4-week treatment-free period. Study number AA 17740. 10 October 2005. (U05-2427)
45. Davies, R., et al., BIBF 1120 ES: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Rhesus Monkeys for 52 Weeks Followed by an 8 Week Recovery Period. Study number BOI 305/052470. 13 August 2007. (U07-1875)
46. Rose, P., et al., Relative bioavailability of nintedanib given alone and in combination with ketoconazole at steady state in healthy male volunteers (an open label, randomised, two-way cross-over clinical Phase I study). Study number 1199.161. 04 July 2013. (U13-1925-01)
47. Jungnik, A., et al., Relative bioavailability of a single oral dose of nintedanib given alone and in combination with multiple oral doses of rifampicin in healthy male volunteers (an open label, two-period, fixed-sequence Phase I trial). Study number 1199.162. 08 August 2013. (U13-1478-01)
48. Ludwig-Schwellinger, E., Investigation of the human cytochrome P450 enzymes involved in the metabolism of [14C]BIBF 1120 ES. Study number A118/02LU. 15 September 2003. (U03-1355-01)
49. Ludwig-Schwellinger, E. and T. Arnhold, BIBF 1120 ES: In vitro inhibition studies on cytochrome P450 dependent metabolic reactions. Study number A114/02LU. 26 August 2003. (U03-1386)
50. Ebner, T. and S. Blech, Metabolism of BIBF 1120 ES by hepatocytes of rat and Human. Study number A227/03TE. 10 January 2005. (U05-1001)
51. Ludwig-Schwellinger, E., BIBF 1202 ZW: In vitro inhibition studies on cytochrome P450 dependent metabolic reactions. Study number A219_07LU. 02 April 2008. (U08-1256-02)
52. Ludwig-Schwellinger, E., BIBF 1202-Glucuronide (CD 6133 TF): In vitro inhibition studies on cytochrome P450 dependent metabolic reactions. Study number A239_08LU. 03 April 2009. (U09-1164-02)
53. Schaefer, O., BIBF 1120 ES: In vitro cytochrome P450 enzyme induction in primary human hepatocytes. Study number a020-08-os. 03 September 2009. (U09-1731-01)
54. Jungnik A., B.-G.K., Simons G., Bertulis J., Influence of bosentan on the pharmacokinetics of nintedanib in healthy male subjects. (c09412738-01)
55. Clinical summary for Nintedanib (BIBF 1120): Summary of Clinical Safety 03 September 2013. (U13-1505-01)
56. Clinical Overview Statement nintedanib in IPF – 1199.33 (Impulsis-on). (c26791438)
57. Moeldner, K., Clinical Overview Statement - Addendum: Update of the Company Core Data Sheet to include Pancreatitis as a side effect. (c10841653-01)
58. Moeldner, K., Clinical Overview Statement Addendum: Update of the Company Core Data Sheet to include increased Gamma-glutamyltransferase as a side effect. (c09049379-01)
59. Randlkofer, B. and R. Schlenker-Herceg, Clinical Overview Statement - Supporting the update of the Company Core Data Sheet (0286-07) to include thrombocytopenia as adverse drug reaction. (c10617453-01)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg

60. H, L., Clinical Overview Statement - Supporting the update of the company's core product information to include 'weight decreased' as an adverse drug reaction. (c17135262-01)
61. Clinical Overview Statement. Supporting the update of the current product information to include alopecia and headache as adverse drug reactions for Ofev and Vargatef. (c29289682-01)
62. Randlkofer B., S.S., Clinical Overview Statement. Supporting the update of the company's core product information to include rash and pruritus as adverse drug reactions. (c21400099)
63. Randlkofer, B. and R. Schlenker-Herceg, Clinical Overview Statement - Supporting the update of the Company Core Data Sheet (0286-06) to include bleeding and pancreatitis as adverse drug reactions. (c09839372-01)
64. Rossi de, L., et al., An open label dose escalation study of BIBF 1120 administered orally for four weeks in patients with advanced solid tumours with repeated administration in patients with clinical benefit. Study number 1199.1. 09 November 2009. (U05-2191-03)
65. Hilberg, F., et al., BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res*, 2008. 68(12): p. 4774-4782. (P08-08684)
66. Ferrara, N., Pathways mediating VEGF-independent tumor angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010. 21(1): p. 21-26. (R13-3128)
67. Frank Hilberg, U.T.-G., Anke Baum et. al, Triple Angiokinase Inhibitor Nintedanib Directly Inhibits Tumor Cell Growth and Induces Tumor Shrinkage via Blocking Oncogenic Receptor Tyrosine Kinases. (P18-00197)
68. Cenik, B.K., et al., BIBF 1120 (nintedanib), a triple angiokinase inhibitor, induces hypoxia but not EMT and blocks progression of preclinical models of lung and pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther*, 2013. 12(6): p. 992-1001. (P13-07636)
69. Strecker, R., Dynamic Contrast-Enhanced -Magnetic Resonance Imaging (DCE-MRI) Report. Study number 1199.1. 06 May 2005. (U05-1592)
70. Temple, G., S. Thompson, and P. Stopfer, A Phase I open label dose escalation study of continuous once-daily oral treatment with BIBF 1120 in patients with advanced solid tumours. Study number 1199.3. 28 July 2006. (U06-1697-02)
71. Wollin SL, O.A., Inhibitory potency of Nintedanib (BIBF 1120) on mediator release by human peripheral blood mononuclear cells stimulated with anti-CD3 or anti-CD3 in combination with anti-CD28. Study No. 2018-i-r-ppss-report 2.7 September 2018. (n00264112-01)
72. Wollin SL, O.A., Inhibitory potency of Nintedanib (BIBF 1120 ES) on mediator release by human T cells stimulated with anti-CD3 or anti-CD3 in combination with anti-CD28. Study No. 2018-i-r-ppss-report 1.7 September 2018. (n00264111-01)
73. J. Huang, C.M., Y. Zhang, A. Soare and et al., Nintedanib inhibits macrophage activation and ameliorates vascular and fibrotic manifestations in the Fra2 mouse model of systemic sclerosis. (P17-10564)
74. K. E Hostettler, J.Z., E. Papakonstantinou, G. Karakiulakis and et al., Anti-fibrotic effects of nintedanib in lung fibroblasts derived from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. (P14-17410)
75. K. J. Huang, C.B., K. Palumbo-Herr, Y. Zhang and et al., Nintedanib inhibits fibroblast activation and ameliorates fibrosis in preclinical models of systemic sclerosis. (P15-06100)
76. L. Wollin, I.M., V. Quesniaux and et al., Antifibrotic and Anti-inflammatory Activity of the Tyrosine Kinase Inhibitor Nintedanib in Experimental Models of Lung Fibrosis. (P14-02860)
77. F. Liu, L.W., H. Qi and et al., Nintedanib, a triple tyrosine kinase inhibitor, attenuates renal fibrosis in chronic kidney disease. (P17-07465)
78. B. Öztürk Akcora, G.S., J. Prakash and et al., Tyrosine kinase inhibitor BIBF1120 ameliorates inflammation, angiogenesis and fibrosis in CCL4 – induced liver fibrogenesis mouse model. (P18-05681)
79. Brun, M., et al., A 52 week, double blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the effect of BIBF 1120 administered at oral doses of 50 mg qd, 50 mg bid, 100 mg bid and 150 mg bid on Forced Vital Capacity decline during one year, in patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis, with optional active treatment extension until last patient out. (U11-1225-02)
80. Clinical Overview Statement nintedanib in IPF – 1199.36 (instage). (c26791501)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**

81. Lundqvist L., M.K., Stansen W., Wiebe S., Clinical Trial Report 1199-0222-a twelve week, open-label, randomised, parallel-group study evaluation safety, tolerability and pharmacokinetics (PK) of nintedanib in combination with oral pirfenidone, compared to treatment with nintedanib alone, in patients with IPF.(c15438772-01)
82. Wind S., S.-S.K., Randlkofer B., Clinical Summary Documents – nintedanib in IPF. Additional information on concomitant treatment with nintedanib and pirfenidone (based on trials 1199.229 and 1199.222). (c17621013-01)
83. Randlkofer B., S.S., Clinical Overview Statement nintedanib - Additional information on concomitant treatment with nintedanib and pirfenidone (based on trials 1199.229 and 1199.222). (c17622463-01)
84. Summary of Clinical Efficacy - Treatment of chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype. (c26920679)
85. INBUILD: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of nintedanib over 52 weeks in patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease (PF-ILD). (c26471552)
86. Clinical Overview Statement - Additional results of trial 1199.247 (INBUILD) based on database lock (DBL) 2.(c30362605)
87. Dallinger, C., Metaanalysis of noncompartmental pharmacokinetic parameters, influence of covariates, and exploratory PK/AE investigations across BIBF 1120 monotherapy Phase I studies in oncology patients. Study number 1199_PK_Metaanalysis_Patients. 10 June 2011.(U11-1639-01)
88. Rathgen, K., et al., Safety and tolerability of single rising doses of 1 mg, 3 mg, 10 mg, and 20 mg of BIBF 1120 as intravenous infusion (single-blind, placebocontrolled at each dose group) and absolute bioavailability of 100 mg BIBF 1120 as soft gelatine capsule (intra-individual comparison) Study number 1199.75. 29 March 2010.(U10-1400-02)
89. Sauer, A., [14C]BIBF 1120 ES: Species comparison of in vitro plasma protein binding and in vitro distribution into blood cells. Study number A075/02AR. 05 February 2003.(U03-1150)
90. Ebner, T. and D. Bischoff, Metabolism of BIBF 1120 ES in healthy human volunteers. Study number A248/05TE. 20 October 2006.(U06-1950)
91. Ebner, T., In vitro glucuronidation of BIBF 1202 ZW by liver microsomes of rats, dogs, cynomolgus monkeys and human. Study number A217/02TE. 07 November 2002.(U02-1649)
92. Ebner, T., In Vitro glucuronidation of BIBF 1202, a metabolite of BIBF 1120, by UDPglucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1). Study Number A249/06TE. 08 February 2008.(U06-1667-03)
93. Ebner, T., In Vitro glucuronidation of BIBF 1202, a metabolite of BIBF 1120, by intestinal microsomes of rat and human and expressed intestinal UDP-glucuronosyltransferases. Study number A267/07TE. 19 February 2008.(U08-1144-01)
94. Hilberg, F., Pharmacological characterization of BIBF 1202, the main metabolite of the triple angiokinase inhibitor BIBF 1120. Study number 02-05. 20 July 2005.(U05-1930)
95. Rathgen, K., P. Stopfer, and B. Gaschler-Markefski, Metabolism and pharmacokinetics of [14C]-BIBF 1120 after administration of single doses of 100 mg [14C]-BIBF 1120 oral solution in healthy male volunteers. Study number 1199.20. 03 August 2006.(U06-1724)
96. Dallinger, C., Exposure-response analyses for nintedanib in IPF for efficacy (annual rate of decline in FVC) and safety (diarrhea and liver enzyme elevations) endpoints based on studies 1199.30, 1199.32, and 1199.34.(c02771356-02)
97. Schmid, U. and M. Freiwald, Update on exposure-response analyses for nintedanib in IPF for efficacy (annual rate of decline in FVC) and safety (diarrhea and liver enzyme elevations) endpoints.(c02721765-01)
98. Sarr M., M.M., Report – Exposure Response Modeling of Nintedanib in Systemic Sclerosis-Interstitial Lung Disease (SSc-ILD).(c26435665)
99. Exposure-response analyses for nintedanib in subjects with chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype.(c28075073)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 100 mg**

100. Summary of Clinical Pharmacology Studies - Treatment of chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype.(c27660905)
101. Pharmaceutical Development of BIBF 1120 Capsules. Study number PD 2013/097. 18 July 2013.(U13-1082-03)
102. Baker A., W.-H.C., Hohl K., Wiebe S., Clinical Trial Report – 1199-0229 Investigation of drug-drug interaction between nintedanib and pirfenidone in patients with IPF (an open label, multiple-dose, two group study).(c09712613-01)
103. Kishimoto, W., et al., Hepatic transporters involved in the hepatobiliary excretion of BIBF 1120 ES and BIBF 1202 ZW. Study Number PK05008. 28. April 2005.(U05-3076-02)
104. Ishiguro, N., In vitro evaluation of the interaction of BIBF 1202 glucu-ronide with human hepatobiliary transporters. Report / Study no PKPR0801 (B4703). 15 October 2012.(U12-2279-01)
105. Bader, R., BIBF 1120: single oral dose (gavage) toxicity study in rats. Study number 02B040. 28 August 2002.(U02-1491)
106. Klemm, A., BIBF 1120: Single oral dose (gavage) toxicity study in mice. Study number 02B066. 27 January 2004.(U04-1066)
107. Bellot, M., BIBF 1120: Comparative toxicokinetic study using intravenous and oral (gavage) routes and determination of the maximum tolerated dose by oral (gavage) route in the rhesus monkey. Study number MDS 59/558. 11 March 2005.(U05-2452)
108. Baier, B., et al., BIBF 1120 ES: Dose range finding study for effects on embryo-fetal development in rabbits by oral (gavage) administration. Study number 11B228. 26 June 2013.(U13-1420-01)
109. Chapman, M., et al., BIBF 1120: Carcinogenicity Study by oral gavage Administration to Han Wistar rats for 104 Weeks. DDB0007. 28 February 2014.(n00232871)
110. Webley, L., et al., BIBF 1120: Carcinogenicity Study by Oral Gavage Administration to CD-1 Mice for 104 weeks. DDB0006. 28 February 2014.(n00232869)
111. Vock, E., BIBF 1120: Mutagenicity study using the S.typhimurium/ mammalian-microsome assay (Ames test). Study number 02B041. 13 August 2002.(U02-1481)
112. Vock, E., BIBF 1120 ES: Mutagenicity study using the mouse lymphoma (L5178Y) assay. Study number 02B121. 11 September 2002.(U02-1512)
113. Vock and E, BIBF 1120 ES: Mutagenicity study using the rat bone marrow micronucleus assay (po). Study number 02B079. 05 September 2002.(U02-1650)

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL