

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

VARGATEF

NINTEDANIB

Composición

Cada cápsula blanda contiene

Nintedanib

100 mg y 150mg

Excipientes

Relleno de la cápsula:

Según fórmula autorizada en Resolución de Registro

Cubierta de la cápsula: Según fórmula autorizada en Resolución de Registro**INDICACIONES**

1. **Vargatef** está indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de los pacientes adultos con cáncer pulmonar no microcítico localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma tras la quimioterapia de primera línea [1].
2. **Vargatef** está indicado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en adultos.

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 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 [2,3].

Vargatef no debe ser administrado el mismo día de la administración de la quimioterapia de docetaxel (= día 1) [2,3].

En el caso de omitirse una dosis de **Vargatef**, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. No deben incrementarse las dosis diarias individuales de **Vargatef** por sobre la dosis recomendada para compensar dosis omitidas. No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 400 mg [1-3,5,6].

Tras la discontinuación del docetaxel, los pacientes pueden continuar el tratamiento con **Vargatef** mientras se observe un beneficio clínico o bien hasta que se produzca una toxicidad inaceptable [1-3].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

El tratamiento con **Vargatef** debe ser iniciado y supervisado por médicos con experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la FPI.

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

En el caso de omitirse una dosis de **Vargatef**, la administración debe reanudarse en el siguiente momento programado según la dosis recomendada. No debe administrarse una dosis adicional si el paciente omite una dosis. No debe excederse la dosis diaria máxima recomendada de 300 mg.

Las cápsulas deben tomarse con alimentos, deben tragarse enteras con agua y no deben masticarse ni triturarse [2-4].

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

Como medida inicial para el manejo de los efectos secundarios (véase la sección *Efectos secundarios*), el tratamiento con **Vargatef** debe suspenderse temporalmente hasta que la reacción adversa específica se haya resuelto a un nivel que permita la continuación del tratamiento. El tratamiento con **Vargatef** puede reanudarse 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**. 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, deberá interrumpirse el tratamiento con **Vargatef** [1-3].

Tabla 1 Ajustes de dosis recomendados para **Vargatef**

Grado CTCAE* de las reacciones adversas	Ajuste de dosis
Diarrea \geq grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico** <i>O</i> diarrea \geq grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antidiarreico**	Reducir la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en el caso de considerarse necesaria una segunda reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Vómitos ** \geq grado 2 <i>Y/O</i> Náuseas \geq grado 3 a pesar de la administración de tratamiento antiemético**	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

<p>Elevaciones de AST y/o ALT de grado 2 en combinación con valores de bilirrubina \geq grado 1 Elevaciones de AST y/o ALT \geq grado 3</p>	<p>Después de la interrupción del tratamiento</p> <p>A menos que exista otra causa para ello, Vargatef se debe suspender de forma permanente.</p>
<p>Otra reacción adversa hematológica o no hematológica \geq grado 3</p>	

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

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

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

Además de la instauración de tratamiento sintomático, en el caso de corresponder, el manejo de los efectos secundarios (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales, Efectos secundarios*) de **Vargatef** podría incluir la reducción de la dosis y la interrupción temporal de la 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** podrá reanudarse en la dosis completa (150 mg dos veces al día) o en una dosis reducida (100 mg dos veces al día). Si el paciente no tolera el régimen de 100 mg dos veces al día, debe discontinuarse el tratamiento con **Vargatef**. [1-3]

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** podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día). (véase la sección *Advertencias y precauciones especiales, Efectos secundarios*).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

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

Pacientes de edad avanzada (\geq 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 [2,3]. No se requieren ajustes de dosis sobre la base de la edad del paciente (véase la sección *Farmacocinética*) [7].

Raza y peso corporal

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

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**) [7].

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 (índice de depuración de creatinina CrCL < 30 ml/min) [2,3,7,8].

Insuficiencia hepática

Nintedanib se elimina primordialmente a través de la excreción por vía biliar/fecal (> 90 %; véase la sección **Farmacocinética**). 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**). 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) [2,3,7,9,10].

CONTRAINDICACIONES

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

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

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES [1-3,7,11]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 sección **Efectos secundarios**). 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 solo. 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

definitiva del tratamiento con **Vargatef** (véase la sección *Posología y administración recomendada*).

- *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 *Efectos secundarios*). Puede ser necesario reducir la dosis o interrumpir temporal o definitivamente el tratamiento con **Vargatef** (véase la sección *Posología y administración recomendada*) a pesar de la instauración de medidas de soporte adecuadas. Las medidas de soporte para las náuseas y los vómitos pueden incluir productos medicinales con propiedades antieméticas, p. ej., glucocorticoides, antihistamínicos o antagonistas de los receptores 5-HT₃ e hidratación adecuada.

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

- *Diarrea*

En los estudios INPULSIS (véase la sección *Estudios clínicos*), la diarrea fue el evento gastrointestinal más frecuente, y fue informado en el 62,4 % versus el 18,4 % de los pacientes tratados con **Vargatef** y placebo, respectivamente (véase la sección *Efectos secundarios*). 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. La diarrea condujo a la discontinuación del nintedanib en el 4,4 % de los pacientes.

La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros síntomas con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej. Loperamida, y puede requerir 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 severa a pesar del tratamiento sintomático, deberá discontinuarse el tratamiento con **Vargatef**.

- *Náuseas y vómitos*

Las náuseas y los vómitos fueron eventos adversos informados con frecuencia (véase la sección *Efectos secundarios*). En la mayoría de los pacientes con náuseas y vómitos, el evento fue de intensidad leve a moderada. Las náuseas condujeron a la discontinuación de nintedanib en el 2,0 % de los pacientes. Los vómitos condujeron a la discontinuación de este fármaco en el 0,8 % de los pacientes.

Si los síntomas persisten a pesar de haberse 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 podrá reanudarse 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, deberá discontinuarse el tratamiento con **Vargatef**.

Neutropenia y septicemia

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

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 solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril.

Deben controlarse los recuentos hematológicos durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel.

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 (véase la sección *Farmacocinética*).

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

La administración de nintedanib estuvo asociada con una elevación de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP (fosfatasa alcalina)) y de los valores de bilirrubina, con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Estas elevaciones fueron reversibles en la mayoría de los casos, y no estuvieron asociadas con alteraciones hepáticas que tuvieran manifestaciones clínicas. Se recomienda un control estrecho de los niveles de transaminasas hepáticas, ALKP y bilirrubina tras el inicio del tratamiento con **Vargatef** (a intervalos periódicos, es decir, en la fase de combinación con docetaxel al comienzo de cada ciclo de tratamiento).

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

La administración de nintedanib estuvo asociada con elevaciones de las enzimas hepáticas (ALT, AST, ALKP, GGT), con un riesgo potencialmente mayor para las mujeres. Las elevaciones de las transaminasas fueron reversibles y no estuvieron asociadas con signos o síntomas clínicos de daño hepático. La administración de nintedanib también estuvo asociada con elevaciones de la bilirrubina. Deben determinarse los niveles de bilirrubina y transaminasas hepáticas antes de iniciarse el tratamiento con **Vargatef**, y luego a intervalos periódicos (p. ej., en cada visita del paciente) o según esté clínicamente indicado.

En el caso de detectarse elevaciones de las transaminasas (AST o ALT) > 3 veces el límite superior del rango normal (ULN), se recomienda la interrupción del tratamiento con **Vargatef** y el monitoreo estrecho del paciente. Si alguna de estas elevaciones en los parámetros de función hepática estuviera asociada con signos o síntomas clínicos de daño hepático, p. ej., ictericia, deberá interrumpirse en forma definitiva el tratamiento con **Vargatef**. Deben investigarse las posibles causas alternativas de las elevaciones de las enzimas hepáticas. Una vez que las transaminasas hayan retornado a los valores basales, el tratamiento con **Vargatef** podrá reiniciarse en una dosis reducida (100 mg dos veces al día), que luego podrá incrementarse hasta llegar a la dosis completa (150 mg dos veces al día). (véase la sección *Posología y administración recomendada*).

Poblaciones especiales**1. Para pacientes con cáncer pulmonar**

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, y fue en general más alta en los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

pacientes de raza asiática. Esto puede dar lugar a un mayor riesgo de elevaciones de las enzimas hepáticas. Se recomienda un monitoreo estrecho en los pacientes que presenten varios de dichos factores de riesgo.

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

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado [12]. En el estudio clínico (LUME-Lung 1) con **Vargatef**, no se observó ningún aumento de la frecuencia de sangrado en los pacientes con adenocarcinoma.

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 adecuadamente pretratadas que habían estado estables durante ≥ 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, como ser warfarina o acenocumarol, 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

La inhibición del VEGFR podría estar asociada con un mayor riesgo de sangrado [12]. En los estudios INPULSIS con **Vargatef**, no se observó ningún riesgo relevante de sangrado.

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 INPULSIS. Por lo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

tanto, el tratamiento con **Vargatef** en estos pacientes podrá implementarse únicamente en el caso de que el beneficio previsto supere el potencial riesgo implicado.

Eventos tromboembólicos arteriales

Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o accidente cerebrovascular fueron excluidos de los estudios INPULSIS. Los eventos tromboembólicos arteriales fueron eventos infrecuentes: se informaron en el 0,7 % de los pacientes en el grupo de placebo y en el 2,5 % de los pacientes en el grupo de tratamiento con nintedanib.

Mientras que los eventos adversos que reflejan una cardiopatía isquémica estuvieron equilibrados entre el grupo de nintedanib y el grupo de placebo, hubo un mayor porcentaje de pacientes que tuvieron infartos de miocardio en el grupo de nintedanib (1,6 %) en comparación con el grupo de placebo (0,5 %). Debe tenerse precaución al tratar pacientes con riesgo cardiovascular incrementado, lo que incluye arteriopatía coronaria conocida. Debe considerarse la interrupción del tratamiento en los pacientes que desarrollen signos o síntomas de isquemia de miocardio aguda.

Tromboembolia venosa**1. Para pacientes con cáncer pulmonar**

Los pacientes tratados con **Vargatef** tienen un riesgo incrementado de tromboembolia venosa, lo que incluye trombosis venosa profunda. Debe realizarse un control estrecho de estos pacientes en pos de la detección de posibles eventos tromboembólicos. **Vargatef** debe ser discontinuado en los pacientes que tengan reacciones de tromboembolia venosa potencialmente fatales.

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de tromboembolia venosa en los pacientes tratados con nintedanib. 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 las ramas de tratamiento en el estudio clínico. No obstante ello, dado el mecanismo de acción de este fármaco, los pacientes tratados con **Vargatef** pueden tener un mayor riesgo de sufrir perforaciones gastrointestinales [12]. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa. Por lo tanto, debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de una cirugía mayor antes de iniciar la administración de **Vargatef**. El tratamiento con **Vargatef** debe suspenderse definitivamente en los pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal.

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

En los estudios INPULSIS, no se observó ningún riesgo incrementado de perforación gastrointestinal en los pacientes tratados con nintedanib. Debido al mecanismo de acción de nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos de perforación gastrointestinal [12]. Debe tenerse especial cuidado al tratar a pacientes con una cirugía abdominal previa. Debe dejarse transcurrir un mínimo de 4 semanas luego de 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*1. Para pacientes con cáncer pulmonar*

Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas [12]. No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en el estudio LUME-Lung 1 [3]. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el 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.

Para obtener información sobre las advertencias y precauciones especiales de docetaxel, sírvase consultar la información del producto correspondiente de docetaxel.

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

No se observó un aumento de la frecuencia de problemas de cicatrización de las heridas en los estudios INPULSIS [3]. Sobre la base de su mecanismo de acción, nintedanib podría dificultar la normal cicatrización de las heridas [12]. No se llevó a cabo ningún estudio específico en el 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.

Lecitina de soja

Las cápsulas blandas de **Vargatef** contienen lecitina de soja (véase la sección **Contraindicaciones**).

INTERACCIONES

Los estudios de interacción se han realizado únicamente en adultos.

Glucoproteína 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 [13].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 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 [14].

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, debe implementarse un control estrecho de los pacientes a fin de determinar la tolerancia a nintedanib. El manejo de los efectos secundarios puede requerir la reducción de la dosis o la discontinuación de la terapia con **Vargatef** (véase la sección *Posología y administración*) [1-3].

Los inductores potentes de la P-gp (p. ej., rifampicina, carbamazepina, fenitoína y hierba de San Juan) pueden reducir la exposición a nintedanib. Debe considerarse la elección de otra medicación concomitante alternativa que tenga un potencial de inducción de la P-gp nulo o mínimo.[1,14].

Alimentos

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

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 [15-20].

Coadministración con otros fármacos

La coadministración de nintedanib junto con docetaxel (75 mg/m²) no alteró la farmacocinética de estos fármacos en ningún grado relevante [5].

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

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**Fertilidad**

Sobre la base de las investigaciones preclínicas, no existe evidencia de que este fármaco afecte la fertilidad masculina (véase la sección *Toxicología*) [21]. A partir de los estudios de toxicidad de administración crónica y subcrónica, no existe evidencia de que la fertilidad de las hembras en las ratas 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 250 mg dos veces al día (véase la sección *Toxicología*) [22-28].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

Anticoncepción

Debe advertirse a las mujeres con potencial para procrear que sean tratadas con **Vargatef** que deben usar métodos anticonceptivos adecuados, dado que no se ha estudiado el efecto de nintedanib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos hormonales, para evitar un embarazo se deben utilizar anticonceptivos de barrera como segunda forma de anticoncepción, durante el tratamiento con **Vargatef** y hasta cumplidos al menos 3 meses desde la última dosis de este fármaco. Se debe advertir a las mujeres con capacidad reproductiva que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con **Vargatef**.

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*) [29,30]. Dado que nintedanib puede causar daño fetal también en los seres humanos, este fármaco no debe ser utilizado durante el embarazo, y deben realizarse pruebas de embarazo como mínimo antes del inicio del tratamiento con **Vargatef**.

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**, deberá ser asesorada sobre el potencial riesgo para el feto. Debe considerarse la interrupción del tratamiento [1].

Lactancia

No existe información sobre la excreción 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 [31].

No se puede excluir la posibilidad de un riesgo para los neonatos/lactantes. Debe suspenderse la lactancia durante el tratamiento con **Vargatef** [1].

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

EFFECTOS 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.

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

EFFECTOS SECUNDARIOS***1. Para pacientes con cáncer pulmonar***

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en un estudio internacional, doble ciego, randomizado, pivote, de fase 3, el estudio 1199.13 (LUME-Lung 1), en el cual se comparó el tratamiento con nintedanib más docetaxel frente a un placebo más

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

docetaxel en pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico o recurrente tras la quimioterapia de primera línea [2,3]. Las reacciones adversas específicas de nintedanib informadas con mayor frecuencia fueron diarrea, elevación de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos. En la **Tabla 2** se brinda un resumen de las reacciones adversas ordenadas por Clase de Sistema Orgánico (*System Organ Class, SOC*) [1,11].

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

Nintedanib ha sido estudiado en estudios clínicos realizados en 1529 pacientes con Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI).

Los datos de seguridad que se brindan a continuación están basados en los dos estudios randomizados, de diseño doble ciego, controlados con placebo, de Fase 3 realizados en 1061 pacientes, en los que se comparó el tratamiento con nintedanib 150 mg dos veces al día frente a un placebo durante 52 semanas (INPULSIS-1 e INPULSIS-2).

Los eventos adversos asociados con el uso de nintedanib 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.

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

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

Tabla 2 Resumen de reacciones adversas observadas en el estudio LUME- Lung 1 (pacientes con NSCLC de tipo histológico adenocarcinoma)

Trastornos gastrointestinales

Diarrea
Vómitos
Náuseas
Dolor abdominal
Estomatitis

Trastornos hepatobiliares

Elevación de las enzimas hepáticas

- Alanina aminotransferasa (ALT)
- Aspartato aminotransferasa (AST)
- Fosfatasa alcalina (ALKP)

Hiperbilirrubinemia

Trastornos vasculares

Hipertensión
Tromboembolia venosa
Hemorragia

Trastornos hematológicos y linfáticos

Neutropenia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

Infecciones e infestaciones

Septicemia
Neutropenia febril
Abscesos

Trastornos del metabolismo y la nutrición

Disminución del apetito
Deshidratación
Desequilibrio electrolítico

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Mucositis.
Erupción

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

Tabla 3 Resumen de reacciones adversas en los estudios randomizados de Fase

Trastornos gastrointestinales

Diarrea
Vómitos
Náuseas
Dolor abdominal

Trastornos hepatobiliares

Elevación de las enzimas hepáticas

- 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

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Disminución del apetito
Descenso de peso

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 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 150 mg

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

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.

En el caso de una sobredosis, debe interrumpirse el tratamiento y deben iniciarse medidas de soporte generales según corresponda [1,32].

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Inhibidores de la proteína 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 (*vascular endothelial growth factor receptors*; VEGFR 1-3), los receptores de factor de crecimiento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor receptors*, PDGFR α y β) y los receptores de factor de crecimiento de fibroblastos (*fibroblast growth factor receptors*; FGFR 1-3). Nintedanib se une competitivamente al bolsillo de unión de 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 produce la inhibición de las quinasas Flt-3, Lck y Src [32,33].

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

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. Nintedanib se une competitivamente al sitio de unión de ATP de estos receptores y bloquea la señalización intracelular que es crucial para la proliferación, migración y transformación de los fibroblastos, que constituyen los mecanismos esenciales de la patología de la FPI. Además, nintedanib inhibe las quinasas Flt-3, Lck, Lyn y Src [32,33].

Efectos farmacodinámicos**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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg**

tumorales con nintedanib condujo a una rápida reducción de la densidad microvascular del tumor, la cobertura vascular de los pericitos y la perfusión tumoral [32,34].

Las mediciones de resonancia magnética nuclear dinámica con contraste (*dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging*, DCE-MRI) indicaron un efecto antiangiogénico de nintedanib en los seres humanos. Dicho efecto no fue claramente dependiente de la dosis, pero la mayoría de las respuestas se observaron con dosis de ≥ 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 h después de la primera toma del fármaco, 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 [35,36].

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

La activación de las cascadas de señalización de FGFR y PDGFR tiene una participación crucial en la proliferación y la migración de los fibroblastos/miofibroblastos pulmonares [37-39], las células características y distintivas de la patología de la fibrosis pulmonar idiopática [40]. El potencial impacto de la inhibición del VEGFR sobre la patología de la FPI no ha sido dilucidado por completo [41]. Se cree que, a nivel molecular, nintedanib inhibe las cascadas de señalización de FGFR y de PDGFR que median la proliferación y migración de fibroblastos pulmonares mediante la unión al sitio de unión de trifosfato de adenosina (ATP) del dominio de quinasa intracelular del receptor [42], e interfiere así con la activación cruzada a través de la autofosforilación de los homodímeros de los receptores [43]. *In vitro*, los receptores objetivo son inhibidos por nintedanib en bajas concentraciones nanomolares [32]. En fibroblastos pulmonares humanos de pacientes con FPI, nintedanib inhibió la proliferación celular estimulada por PDGF, FGF y VEGF con valores de EC_{50} de 11 nmol/L, 5,5 nmol/L y menos de 1 nmol/L, respectivamente [39]. En concentraciones de entre 100 y 1000 nmol/L, nintedanib también inhibió la migración de fibroblastos estimulada por PDGF, FGF y VEGF [39] y la transformación de fibroblastos en miofibroblastos inducida por TGF- β 2 [44]. Además, se cree que la actividad antiinflamatoria de nintedanib limita la estimulación fibrótica mediante la reducción de mediadores profibróticos como IL-1 β y IL-6 [45,46]. Hasta el momento no queda claro cuál es la contribución de la actividad antiangiogénica de nintedanib a su mecanismo de acción en las enfermedades pulmonares fibróticas. En los estudios *in vivo*, se ha comprobado que nintedanib ejerce una potente actividad antifibrótica y antiinflamatoria [45-48].

ENSAYOS CLÍNICOS**1. Para pacientes con cáncer pulmonar****Eficacia en el estudio pivote de fase 3 LUME-Lung 1**

La eficacia y la seguridad de Vargatef se investigó en 1314 pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico tras una línea de quimioterapia previa, lo que comprendió 658 pacientes (50,1 %) con adenocarcinoma, 555 pacientes (42,2 %) con carcinoma escamoso y 101 pacientes (7,7 %) con otras histologías tumorales [2,3].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

Los pacientes fueron randomizados (1:1) a recibir nintedanib 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 en función de la categoría de estado funcional ECOG (0 *versus* 1), tratamiento previo con bevacizumab (sí *versus* no), metástasis cerebral (sí *versus* no) e histología tumoral (histología tumoral escamoso *versus* 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. El 72,7 % de los pacientes fueron de sexo masculino. La mayoría de los pacientes fueron 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 criterio de valoración primario fue la sobrevida libre de progresión (*progression free survival*, PFS), determinada por un comité de revisión independiente (*independent review committee*, IRC). La sobrevida general (*overall survival*, 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 4**, la adición de nintedanib 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 (*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. 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

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

Tabla 4 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 supervivencia 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 basal (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 supervivencia general (*overall survival*, OS) basado en un total de 1121 muertes en la población general del estudio.

+ La cociente de probabilidades (*odds ratio*, 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

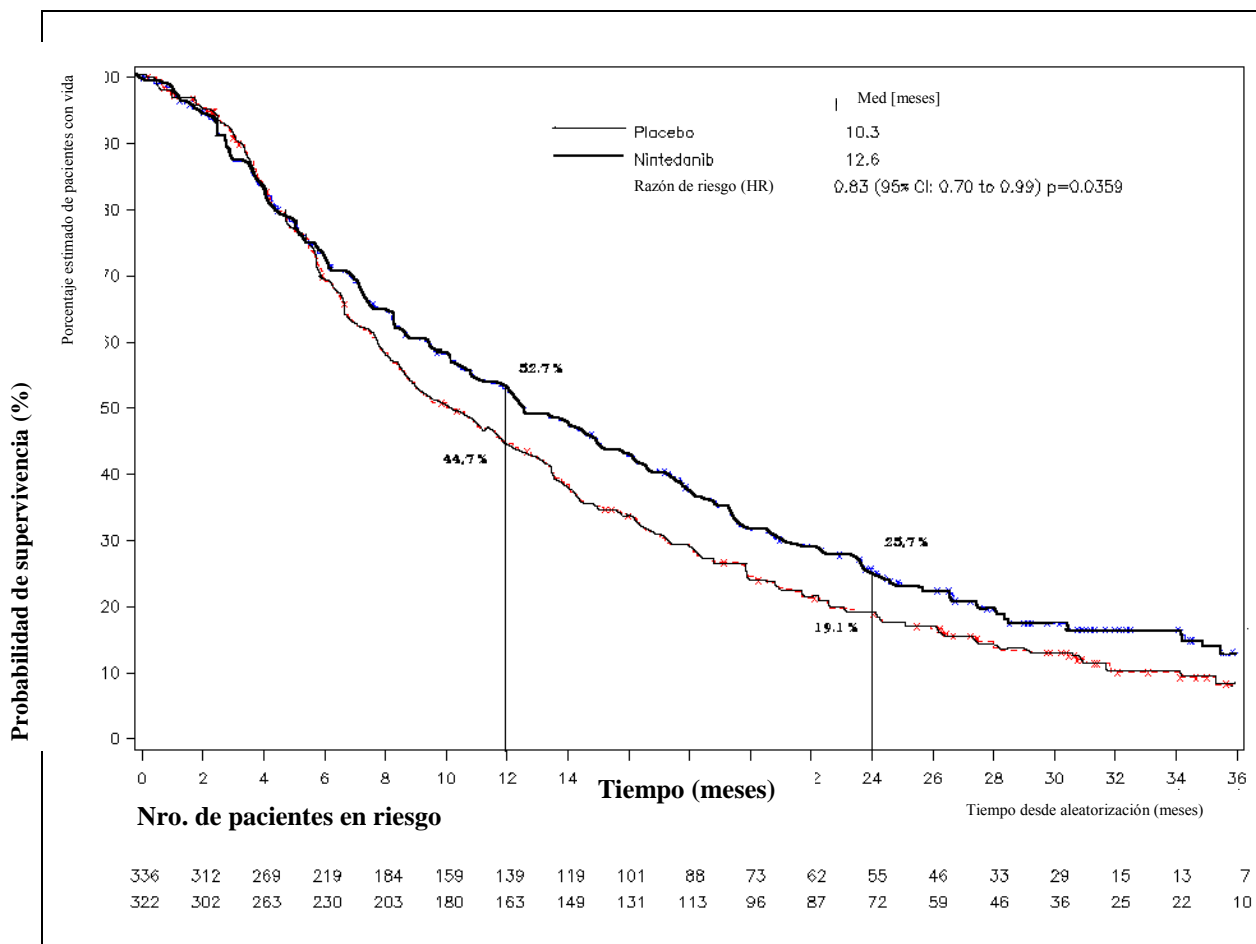
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

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 nintedanib más docetaxel en los pacientes con adenocarcinoma con una reducción del 17 % en el riesgo de muerte (HR 0,83, $p = 0,0359$) y una mediana de mejoría de la OS de 2,3 meses (10,3 *versus* 12,6 meses, **Figura 1**).

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



Se llevó a cabo una evaluación adicional 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 la misma antes de su ingreso al estudio. Esta población incluyó a los pacientes con adenocarcinoma identificados en el nivel basal 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 nintedanib en combinación con docetaxel redujo el riesgo de muerte en un 25 %, en comparación con el tratamiento de placebo más docetaxel (HR 0,75; CI 95 %: 0,60 - 0,92; $p = 0,0073$). La mediana de OS mejoró a razón de 3 meses (nintedanib: 10,9 meses; placebo: 7,9 meses).

1. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

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

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 nintedanib en comparación con los pacientes que recibieron placebo. El efecto del tratamiento fue concordante en ambos estudios. Véase la Tabla 5 para los resultados de los estudios en forma individual y combinados.

Tabla 5 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
Número 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)
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.

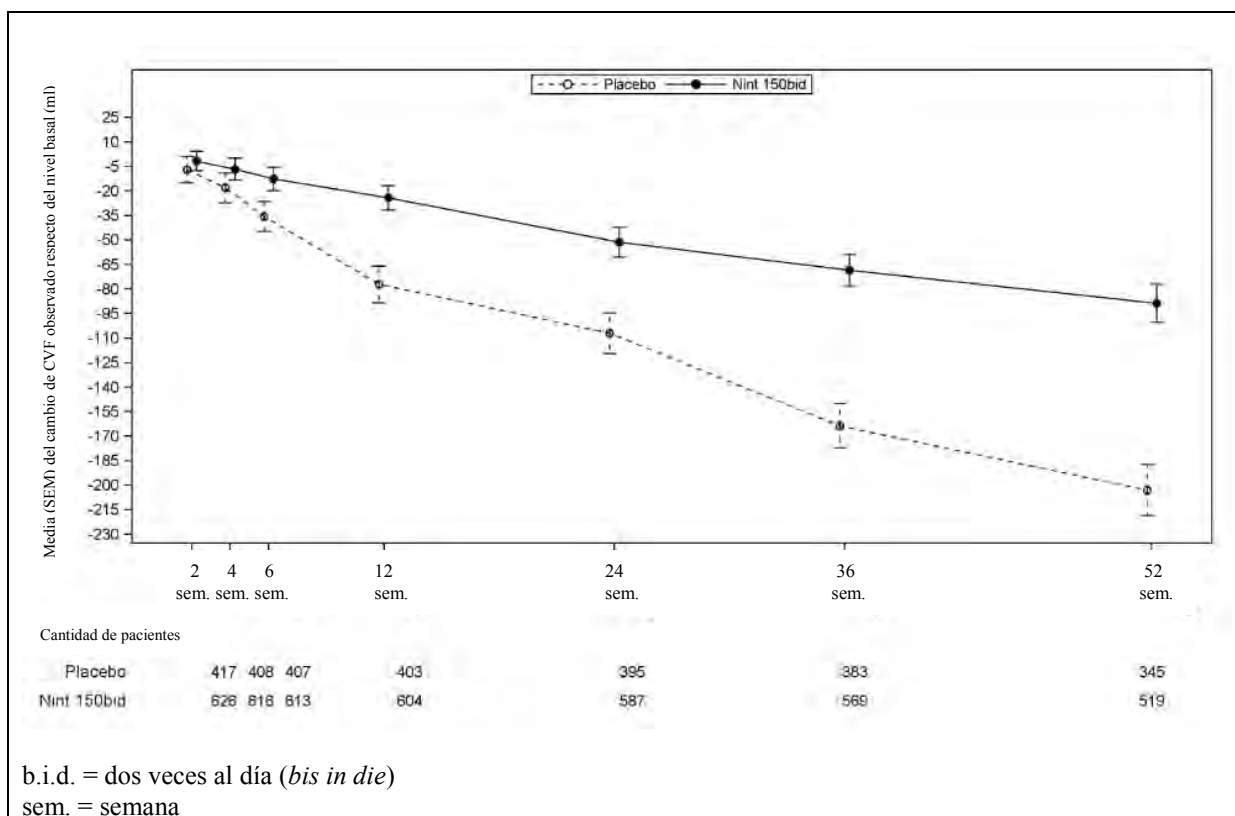
La robustez del efecto de nintedanib en la reducción de la tasa anual de disminución de la CVF fue confirmada en todos los análisis de sensibilidad preespecificados. Asimismo, se observaron efectos similares en otros criterios de valoración de la función pulmonar, p. ej., cambio respecto del nivel basal en la CVF a la semana 52 y los análisis de respondedores por

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

CVF confirman también los efectos de nintedanib en la ralentización de la progresión de la enfermedad. Véase la Figura 2 para la evolución del cambio respecto del nivel basal 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 a lo largo del tiempo observado en los estudios INPULSIS-1 e INPULSIS-2 combinados



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 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 nintedanib 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 6 para los resultados de los estudios en forma individual y combinados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

Tabla 6

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	Vargatef150 mg dos veces al día	Placebo	Vargatef150 mg dos veces al día	Placebo	Vargatef150 mg dos veces al día
Número 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 (<i>odds ratio</i> , 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 (<i>odds ratio</i> , OR)		1,91		1,29		1,58
CI 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

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 nintedanib 150 mg dos veces al día. El deterioro de la HRQoL fue menor en el grupo de nintedanib; la diferencia entre los

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg**

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 nintedanib 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 de nintedanib (3,53) que en el grupo de 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 nintedanib 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 nintedanib en comparación 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 nintedanib en comparación con aquellos que recibieron placebo. Véase la Tabla 7 para los resultados de los estudios en forma individual y combinados.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

Tabla 7

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 e 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 preespecificado del tiempo hasta la primera exacerbación aguda de la FPI "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 nintedanib (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 (CI 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 en una magnitud estadísticamente significativa en el grupo de nintedanib que en el grupo de placebo en cualquiera de los momentos de medición.

Análisis de la supervivencia

En el análisis combinado preespecificado 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 nintedanib (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 nintedanib.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

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

El estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo, de búsqueda de dosis, de fase II en el que se incluyó un grupo de dosis de nintedanib de 150 mg dos veces al día aportó evidencia adicional de la eficacia.

El criterio de valoración primario, la tasa de disminución de la CVF a lo largo de 52 semanas registró su valor más bajo en la rama de nintedanib (-0,060 L/año, N=84) que en la rama de placebo (-0,190 L/año, N=83). La diferencia estimada entre los grupos de tratamiento fue 0,131 L/año (CI 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 basal 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 nintedanib, lo cual indica una calidad de vida relacionada con la salud estable. La diferencia media estimada para nintedanib en comparación con el placebo fue -6,12 (CI 95 %: -10,57, -1,67; $p = 0,0071$).

El número de pacientes con exacerbaciones agudas de la FPI a lo largo de 52 semanas fue más bajo en el grupo de nintedanib (2,3 %, N = 86) en comparación con el grupo de placebo (13,8 %, N = 87). La tasa de riesgo (HR) estimada de nintedanib frente al placebo fue 0,16 (CI 95 % 0,04, 0,71; $p = 0,0054$).

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

Si bien nintedanib no modificó significativamente el tiempo hasta el deterioro de los síntomas preespecificados de tos, disnea y dolor, el beneficio del tratamiento de nintedanib se observó sin que se viera negativamente afectada la calidad de vida reportada por el paciente [1-3].

Intervalo QT

En un estudio específico en pacientes con cáncer de células renales, se efectuaron mediciones de QT/QTc, las cuales indicaron que una dosis oral única de 200 mg de nintedanib y dosis orales múltiples de 200 mg de nintedanib administradas dos veces al día durante 15 días no conducían a una prolongación del intervalo QTcF [8].

Estudios en pacientes pediátricos

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

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de nintedanib puede considerarse lineal en relación con el tiempo (es decir, los datos de las dosis únicas pueden extrapolarse 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 valle de nintedanib se mantuvieron estables durante más de un año [49].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

Absorción

Nintedanib alcanzó las concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente 2 - 4 h después de la administración por vía oral como cápsulas de gelatina blanda en estado posprandial (rango: 0,5 - 8 h; [49]). La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg fue 4,69 % (CI 90 %: 3,615 - 6,078) en los voluntarios sanos [50]. 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 [49].

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 h; en estado posprandial: 3,98 h) [4].

Distribución

Nintedanib sigue una cinética de disposición como mínimo bifásica. Tras la administración mediante infusión intravenosa, se observó un volumen de distribución elevado durante la fase terminal (V_z : 1050 L, gCV 45,0 %) [50].

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 [51]. Nintedanib se distribuye preferentemente en el plasma, con una relación sangre:plasma de 0,869 [51].

Metabolismo

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. 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 [15,17,52-54]. El principal metabolito dependiente de CYP no pudo ser detectado en el plasma en el estudio de absorción, distribución, metabolismo y eliminación en humanos [55]. *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 fármaco [56].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

Eliminación

La depuración plasmática total tras la administración por infusión intravenosa fue elevada (CL: 1390 ml/min, gCV 28,8 %) [50]. La excreción urinaria de fármaco inalterado dentro de las 48 h 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 [57]. La semivida terminal de nintedanib fue de entre 10 y 15 h (gCV % aprox. 50 %; [49]).

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

En los análisis exploratorios de la relación farmacocinética-eventos adversos, una mayor exposición a nintedanib tendió a estar asociada con elevaciones en las enzimas hepáticas, pero no eventos adversos gastrointestinales [3,49].

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 [35].

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

En los análisis exploratorios de la relación farmacocinética-eventos adversos efectuados sobre la base de los datos de FPI de Fase II, una mayor exposición a nintedanib tendió a estar asociada con elevaciones en las enzimas hepáticas [3,49] (véase la sección **Advertencias y precauciones especiales**).

Factores intrínsecos y extrínsecos; poblaciones especiales**1. Para pacientes con cáncer pulmonar**

Las propiedades farmacocinéticas de nintedanib fueron similares en los voluntarios sanos, en los pacientes oncológicos y en los pacientes de la población objetivo. 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 [7,14,58]. Los análisis de farmacocinética poblacional indicaron efectos moderados sobre la exposición a nintedanib dependientes de los factores intrínsecos y extrínsecos que se detallan a continuación [7]. Sobre la base de la elevada variabilidad interindividuo de la exposición que se observó en el estudio clínico LUME-Lung 1, estos efectos no se consideran clínicamente relevantes. No obstante, se recomienda un estrecho monitoreo en los pacientes que presenten varios de estos factores de riesgo combinados (véase la sección **Advertencias y precauciones especiales**).

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

Las propiedades farmacocinéticas de nintedanib fueron similares en los voluntarios sanos, en los pacientes con FPI y en los pacientes oncológicos. Sobre la base de los resultados de un análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con FPI y NSCLC (N=1191) y de las investigaciones descriptivas, la exposición a nintedanib no se vio influenciada por el sexo (con corrección para peso corporal), la presencia de un grado leve o moderado de insuficiencia renal (estimada por la depuración de creatinina), el consumo de alcohol o el genotipo de P-gp [7,13,14]. El análisis de farmacocinética poblacional indicó efectos moderados sobre la exposición a nintedanib relacionados con la edad, el peso corporal y la raza, todo lo cual se describe a continuación [7]. En vista de la elevada variabilidad interindividuo de la exposición observada, estos efectos moderados 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 $AUC_{\tau,ss}$ 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 fue 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 $AUC_{\tau,ss}$ 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 media geométrica de exposición a nintedanib fue un 33 % más alta en los pacientes procedentes de China, Taiwán e India, en tanto que fue un 22 % más baja en los pacientes de Corea, en comparación con los caucásicos (con corrección para peso corporal).

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.

1. Para pacientes con cáncer pulmonar

Sin embargo, en vista de la elevada variabilidad interindividuo de la exposición, estos efectos no se consideran clínicamente relevantes.

Insuficiencia hepática

Los datos de farmacocinética de nintedanib se obtuvieron en pacientes con valores anómalos en los parámetros hepáticos, definidos como elevaciones en los niveles de AST, ALT y bilirrubina. Se observó una tendencia hacia valores de exposición altos en los pacientes con valores elevados de AST y ALT (hasta 10 veces el límite superior del rango normal [*upper limit of normal*, ULN]) y valores elevados de bilirrubina (hasta 1,5 veces el ULN) en el nivel basal en comparación con los pacientes con niveles normales de AST, ALT y bilirrubina. En el caso de los pacientes con valores de ALT o AST > 10 veces el ULN y valores de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

bilirrubina > 1,5 veces el ULN, los datos disponibles fueron demasiado limitados y no permitieron extraer conclusiones.

Tratamiento concomitante con pirfenidona

El tratamiento concomitante de nintedanib con pirfenidona se investigó en un estudio de diseño de grupos paralelos en pacientes japoneses con FPI. Veinticuatro (24) pacientes fueron tratados durante 28 días con 150 mg de nintedanib dos veces al día. En 13 pacientes, nintedanib fue agregado al tratamiento crónico con dosis estándar de pirfenidona. Once (11) pacientes recibieron monoterapia de nintedanib. La exposición a nintedanib tendió a ser más baja cuando nintedanib se administró sumado a un régimen de pirfenidona, en comparación con la administración de nintedanib solo. Nintedanib no tuvo efecto alguno sobre la farmacocinética de pirfenidona. Dado lo breve de la exposición concomitante y el bajo número de pacientes observados, no es posible extraer ninguna conclusión sobre la seguridad y la eficacia de la combinación de estos medicamentos [59].

Potencial de interacciones medicamentosas

Metabolismo

No es dable esperar 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 [15-20].

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 (*breast cancer resistance protein*, 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 [60,61].

TOXICOLOGÍA

Toxicología general

Los estudios de toxicidad de dosis únicas en ratas [62] y en ratones [63] indicaron un bajo potencial de toxicidad aguda para nintedanib. En los estudios de toxicología de dosis repetidas en ratas, [23-25] 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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg**

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 [25-28].

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* [64].

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

En las ratas, los efectos de teratogenia y letalidad embriofetal se observaron en un nivel de exposición aproximadamente 6 a 12 veces más bajos que los correspondientes a la dosis máxima recomendada para los seres humanos (*maximum recommended human dose*, MRHD), de 250 mg dos veces por día [29,30]. En un nivel de exposición aproximadamente 20 a 30 veces más baja que la exposición correspondiente a la MRHD, se observaron ligeros efectos sobre el desarrollo del esqueleto axial y sobre el desarrollo de las grandes arterias.

En los conejos, los efectos de teratogenia y letalidad embriofetal se observaron con una exposición aproximadamente 5 veces más alta que aquella de la MHRD, pero se observaron efectos inconsistentes en el desarrollo embriofetal del esqueleto axial y el corazón ya a partir de una exposición inferior a aquella de la MHRD de 250 mg dos veces al día [65].

2. Para pacientes con fibrosis pulmonar idiopática

En las ratas, los efectos de teratogenia y letalidad embriofetal se observaron en un nivel de exposición aproximadamente 3,6 a 7,2 veces más bajos que los correspondientes a la dosis máxima recomendada para los seres humanos (*maximum recommended human dose*, MRHD), de 150 mg dos veces por día [29,30]. En un nivel de exposición aproximadamente 12 a 18 veces más baja que la exposición correspondiente a la MRHD, se observaron ligeros efectos sobre el desarrollo del esqueleto axial y sobre el desarrollo de las grandes arterias.

En los conejos, los efectos de teratogenia y letalidad embriofetal se observaron con una exposición aproximadamente 3 veces más alta que aquella de la MHRD, pero se observaron efectos inconsistentes en el desarrollo embriofetal del esqueleto axial y el corazón ya a partir de una exposición inferior a aquella de la MHRD de 150 mg dos veces al día [53].

Un estudio de fertilidad masculina y desarrollo embriofetal 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 [21].

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) [31].

A partir de los estudios de carcinogenia de 2 años de duración realizados en ratones y ratas, no surgió evidencia alguna de un potencial carcinogénico de nintedanib.

Los estudios de genotoxicidad no indicaron ningún potencial mutagénico para nintedanib [66-68].

BOEHRINGER INGELHEIM GMBH**Conservar en un lugar seguro, fuera del alcance y la vista de los niños.****Almacenar a temperatura inferior a 25°C**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

Referencias

1. Kaiser R, Lemke U, Mueser M. Clinical Overview: Nintedanib (BIBF 1120) soft capsules, 100 mg, 150 mg. 02 September 2013. (U13-1506-01)
2. Hanft G, Glomb P, Lemke U, Reck M. 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)
3. Voccia I, Kuhn E, Hocke J, Schnell D. 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)
4. Rathgen K, Stopfer P, Gaschler-Markefski B. 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)
5. De Mont H, Hoesl C, Rouyrre N, Stopfer P. 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)
6. Kattenbeck B, Gyorffy S, Stopfer P, Zhao M, Kaiser R. 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)
7. Schmid U, Freiwald M. 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)
8. Temple G, Schnell D, Breithaupt-Groegler K, Finnigan H. 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)
9. Loembe A, Kaiser R, Studeny M, Sailor O. 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)
10. Choi C, Hocke J, Kingdom W, Schnell DA. 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)
11. Clinical summary for Nintedanib (BIBF 1120): Summary of Clinical Safety 03 September 2013. (U13-1505-01)
12. Verheul HMW, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer* 2007;7:475-85. (R12-3827)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

13. Rose P, Hobson D, Marzin K, Seidel A. 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)
14. Jungnik A, Scudamore O, Sailer R, von Wangenheim U. 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)
15. 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)
16. Ludwig-Schwellinger E, Arnhold T. BIBF 1120 ES: In vitro inhibition studies on cytochrome P450 dependent metabolic reactions. Study number A114/02LU. 26 August 2003. (U03-1386)
17. Ebner T, Blech S. Metabolism of BIBF 1120 ES by hepatocytes of rat and Human. Study number A227/03TE. 10 January 2005. (U05-1001)
18. 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)
19. 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)
20. 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)
21. Viertel B, Klumpp M, Mousa S. 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)
22. 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)
23. Binder R, Boss B, Traulsen F, Nolte T, Zimmermann R, Kaegler M, et al. BIBF 1120: 13-week oral (gavage) toxicity study in rats. Study number 02B085. 29 January 2004. (U04-1065)
24. Colbatzky F, Zimmermann R, Binder R, Withopf B, Bamberger U. BIBF 1120: 4-week oral (gavage) toxicity study in the rat. Study number 02B012. 22 September 2004. (U04-1812)
25. Mauz A, Bader R, Zimmermann R, Binder R, Withopf B, Traulsen F. BIBF 1120: 6-month oral (gavage) toxicity study in rats with an 8-week recovery period. Study number 03B073. 13 July 2005. (U05-1843)
26. Kilpatrick H, Traulsen F, Binder R, Boss B. 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)
27. 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)
28. Davies R, Luedtke S, Binder R, Sokolies T, Wing MG, Colbatzky F. BIBF 1120 ES: Toxicity Study by Oral Gavage Administration to Rhesus Monkeys for 52 Weeks Followed by a 8 Week Recovery Period. Study number BOI 305/052470. 13 August 2007. (U07-1875)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

29. Sokoliess T, Liesener A, Binder R, Viertel B. 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)
30. Sokoliess T, Liesener A, Binder R, Viertel B. 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)
31. 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)
32. Hilberg F, Roth GJ, Krssak M, Kautschitsch S, Sommergruber W, Tontsch G, et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. *Cancer Res* 2008;68(12):4774-82. (P08-08684)
33. Ferrara N. Pathways mediating VEGF-independent tumor angiogenesis. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010;21(1):21-6. (R13-3128)
34. Cenik BK, Ostapoff KT, Gerber DE, Brekken RA. 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):992-1001. (P13-07636)
35. Strecker R. Dynamic Contrast-Enhanced -Magnetic Resonance Imaging (DCE-MRI) Report. Study number 1199.1. 06 May 2005. (U05-1592)
36. Temple G, Thompson S, Stopfer P. 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)
37. Clark JG, Madtes DK, Raghu G. Effects of platelet-derived growth factor isoforms on human lung fibroblast proliferation and procollagen gene expression. *Exp Lung Res* 1993;19:327-44. (R12-3755)
38. Chen Y, Zhao M, Fu M, Yao W, Tang C. The role of calcineurin in the lung fibroblasts proliferation and collagen synthesis induced by basic fibroblast growth factor. *Chin Med J* 2003;116(6):857-62. (R13-4620)
39. Hostettler K, Wollin SL, Roth M. Implication of nintedanib (BIBF 1120) in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis: The effect of nintedanib (BIBF 1120) on cell differentiation and the epithelial-mesenchymal unit. Study No. 1051764. 31 October 2012. (U12-2490)
40. King TE, Pardo A, Selman M. Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 2011;378(9807):1949-61. (P12-03241)
41. Renzoni EA. Neovascularization in idiopathic pulmonary fibrosis: too much or too little? *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1179-80. (R07-0010)
42. Pautsch, A. X-ray structure analysis of FGFR-1 kinase in complex with BIBF 1120. Study number 2013-li-pc2-report1. 15 October 2013. (U13-2316)
43. Wollin SL. Inhibitory potency of BIBF 1120, its metabolite BIBF 1202, and the reference compounds BIBF 1000, imatinib and pazopanib on platelet derived growth factor receptor- alpha and -beta autophosphorylation in normal human lung fibroblasts. Study No. 2012-rdr-ppss-lab17-report1. 30 October 2012. (U12-2457)
44. Park J. BIBF 1120 inhibits the TGF-beta-mediated transformation of fibroblasts to myofibroblasts. Study No. 2006_LUIII_Lab3_Report3. 13 June 2006. (U06-1478)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg

45. Wollin SL, Ryffel B. Effect of nintedanib (BIBF 1120) on silica induced lung inflammation and fibrosis. Study No. cnrs-umr6218-iem. 31 July 2012. (U12-2066)
46. Ryffel B, Wollin SL. Effect of nintedanib (BIBF 1120) on bleomycin induced lung inflammation and fibrosis. Study No. cnrs-umr7355-inem. 26 October 2012. (U12-2437)
47. Park J. Dose-dependent effects of BIBF 1120 ES on bleomycin-induced lung fibrosis in rats. Study No. 2006/LUIII/Lab3/Report1. 1 June 2006. (U06-1451)
48. Park J. Effect of 50 mg/kg BIBF 1120 ES on bleomycin-induced lung fibrosis in rats using a delayed treatment model. Study No. 2006/LUIII/Lab3/Report2. 14 June 2006. (U06-1479)
49. 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)
50. Rathgen K, Stopfer P, Larbalestier A, Liesener A. 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)
51. 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)
52. 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)
53. Ebner T. In Vitro glucuronidation of BIBF 1202, a metabolite of BIBF 1120, by UDP-glucuronosyltransferase 1A1 (UGT1A1). Study Number A249/06TE. 08 February 2008. (U06-1667-03)
54. 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)
55. Ebner T, Bischoff D. Metabolism of BIBF 1120 ES in healthy human volunteers. Study number A248/05TE. 20 October 2006. (U06-1950)
56. 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)
57. Rathgen K, Stopfer P, Gaschler-Markefski B. 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)
58. Pharmaceutical Development of BIBF 1120 Capsules. Study number PD 2013/097. 18 July 2013. (U13-1082-03)
59. Tsuyoshi F, Wataru S, Yusuke T, Atsuko H. A double-blind, randomised, placebo-controlled (within a dose group) study to evaluate safety and pharmacokinetics of multiple rising doses of BIBF 1120 at 50 mg b.i.d. (14 days), 100 mg b.i.d. (14 days), and 150 mg b.i.d. (28 days) po, on top of standard medical care with stratification according to pirfenidone use, in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. (U11-2158)
60. Kishimoto W, Saito A, Ebner T, Ishiguro N. Hepatic transporters involved in the hepatobiliary excretion of BIBF 1120 ES and BIBF 1202 ZW. Study Number PK05008. 28. April 2005. (U05-3076-02)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**VARGATEF CÁPSULAS BLANDAS 150 mg**

61. 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)
62. Bader R. BIBF 1120: single oral dose (gavage) toxicity study in rats. Study number 02B040. 28 August 2002. (U02-1491)
63. Klemm A. BIBF 1120: Single oral dose (gavage) toxicity study in mice. Study number 02B066. 27 January 2004. (U04-1066)
64. 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)
65. Baier B, Klumpp M, Liesener A, Binder R. 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)
66. Vock E. BIBF 1120: Mutagenicity study using the S.typhimurium/ mammalian-microsome assay (Ames test). Study number 02B041. 13 August 2002. (U02-1481)
67. Vock E. BIBF 1120 ES: Mutagenicity study using the mouse lymphoma (L5178Y) assay. Study number 02B121. 11 September 2002. (U02-1512)
68. Vock, E. BIBF 1120 ES: Mutagenicity study using the rat bone marrow micronucleus assay (po). Study number 02B079. 05 September 2002. (U02-1650)