1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vargatef 100 mg cápsulas blandas
Vargatef 150 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Vargatef 100 mg cápsulas blandas
Cada cápsula blanda contiene 100 mg de nintedanib (como esilato).
Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula contiene 1,2 mg de lecitina de soja.

Vargatef 150 mg cápsulas blandas
Cada cápsula blanda contiene 150 mg de nintedanib (como esilato).
Excipiente(s) con efecto conocido
Cada cápsula contiene 1,8 mg de lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda (cápsula).

Vargatef 100 mg cápsulas blandas

Cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color melocotón, grabadas en un lado en color negro con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y "100".

Vargatef 150 mg cápsulas blandas

Cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color marrón, grabadas en un lado en color negro con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y "150".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Vargatef está indicado en combinación con docetaxel para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, metastásico o localmente recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma después de la quimioterapia de primera línea.

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología
La dosis recomendada de nintedanib es de 200 mg dos veces al día, administrado aproximadamente con 12 horas de diferencia los días del 2 al 21 de un ciclo de tratamiento estándar con docetaxel cada 21 días.

Vargatef no se debe tomar el mismo día en el que se administre la quimioterapia con docetaxel (= día 1).

Si se olvida una dosis de nintedanib, la administración se debe reanudar a la dosis recomendada a la siguiente hora del programa establecido. Las dosis diarias individuales de nintedanib no deben aumentarse por encima de la dosis recomendada para compensar una dosis olvidada. No se debe superar la dosis diaria máxima recomendada de 400 mg.

Los pacientes pueden continuar el tratamiento con nintedanib después de suspender el tratamiento con docetaxel mientras se observen ventajas clínicas o hasta que se produzca una toxicidad inaceptable.

Para obtener información sobre la posología, las formas de administración y las modificaciones de la dosis de docetaxel, consulte la ficha técnica correspondiente a este fármaco.

Ajustes de la dosis
Como medida inicial para el manejo de posibles reacciones adversas (ver Tabla 1 y 2) se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con nintedanib hasta que la reacción adversa específica haya alcanzado de nuevo niveles que permitan la continuación del tratamiento (grado 1 o nivel basal).
El tratamiento con nintedanib puede reanudarse a una dosis reducida. Se recomiendan ajustes de la dosis en pasos de 100 mg al día (es decir, una reducción de 50 mg en cada dosis) basándose en la seguridad y la tolerabilidad individual, tal como se describe en la Tabla 1 y en la Tabla 2.
En el caso de que la reacción o reacciones adversas persistan, es decir, si un paciente no tolera 100 mg dos veces al día, el tratamiento con Vargatef debe suspenderse de forma permanente. Si se producen aumentos específicos de los valores de aspartato aminotransferasa (AST) / alanina aminotransferasa (ALT) a > 3 x del límite superior de la normalidad (LSN) en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 2 x LSN y de la fosfatasa alcalina (FA) < 2 x LSN (ver Tabla 2), el tratamiento con Vargatef se debe interrumpir. A menos que se haya constatado que existe otra causa para ello, Vargatef se debe suspender de forma permanente (ver también sección 4.4).

Tabla 1: Ajustes de la dosis recomendados para Vargatef (nintedanib) en el caso de diarrea, vómitos y otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas

Reacción adversa según los CTCAE*	**Ajuste de la dosis**
Diarrea ≥ grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de seguir un tratamiento antidiarreico ***O*** Diarrea ≥ grado 3 a pesar de seguir un tratamiento antidiarreico	Después de la interrupción del tratamiento y de la recuperación al grado 1 o al nivel basal, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, - si se considera necesaria una 2ª 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 seguir un tratamiento antiemético	
Otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas de ≥ grado 3	

* CTCAE: Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos

Tabla 2: Ajustes de la dosis recomendados para Vargatef (nintedanib) en el caso de aumentos en los niveles de AST y/o ALT y bilirrubina

Aumento de los niveles de AST/ALT y bilirrubina	**Ajuste de la dosis**
Aumento de los valores de AST y/o ALT a > 2,5 x LSN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 1,5 x LSN ***O*** Aumento de los valores de AST y/o ALT a > 5 x LSN	Después de la interrupción del tratamiento y de la recuperación de los niveles de transaminasas a ≤ 2,5 x LSN en combinación con una recuperación de los niveles de bilirrubina a los valores normales, reducción de la dosis de 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, si se considera necesaria una 2ª reducción de la dosis, de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día.
Aumento de los valores de AST y/o ALT a > 3 x LSN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a ≥ 2 x LSN y FA < 2 x LSN	A menos que se haya constatado que existe otra causa para ello, Vargatef se debe suspender de forma permanente.

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanina aminotransferasa
FA: Fosfatasa alcalina; LSN: Límite superior de la normalidad

Poblaciones especiales

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Vargatef en niños de 0 a 18 años.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)
No se observaron diferencias globales en la seguridad y la eficacia en pacientes de edad avanzada. En el ensayo pivotal 1199.13, 85 pacientes (12,9 % de ellos con histología de adenocarcinoma) tenían una edad ≥ 70 años (mediana de edad: 72 años, rango: 70 - 80 años) (ver sección 5.1).
No es preciso realizar un ajuste de la dosis inicial en pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Raza y peso corporal
Basándose en los análisis farmacocinéticos (FC) poblacionales, *a priori* no es necesario realizar ajustes de la dosis de Vargatef (ver sección 5.2). Los datos de seguridad para pacientes de raza negra y afroamericana son limitados.

Insuficiencia renal
Menos del 1 % de una dosis única de nintedanib se elimina a través del riñón (ver sección 5.2). No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal de leve a moderada. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave (<30 ml/min de aclaramiento de creatinina).

Insuficiencia hepática
Nintedanib se elimina sobre todo a través de la excreción biliar y fecal (> 90 %). Aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A, Child Pugh B; ver sección 5.2). Teniendo en cuenta los datos clínicos, no es necesario realizar un ajuste de la dosis inicial en el caso de pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). Los datos de seguridad disponibles de 9 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) son limitados y resultan insuficientes para caracterizar esta población. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no se han investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). No se recomienda tratar con Vargatef a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C) (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Forma de administración
Las cápsulas de Vargatef se deben tomar por vía oral, preferiblemente con alimentos, y tragarse enteras con agua, sin masticarlas. La cápsula no se debe abrir ni partir (ver sección 6.6).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a nintedanib, a los cacahuetes, a la soja o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trastornos gastrointestinales
La diarrea fue la reacción adversa gastrointestinal descrita con más frecuencia y se produjo en estrecha relación temporal con la administración de docetaxel (ver sección 4.8). En el ensayo clínico LUME-Lung 1 (ver sección 5.1), la mayoría de los pacientes presentó diarrea de leve a moderada.
En el periodo de poscomercialización, se han notificado casos graves de diarrea causantes de deshidratación y trastornos electrolíticos con nintedanib. La diarrea se debe tratar en cuanto aparezcan los primeros síntomas con una adecuada hidratación y la administración de medicamentos antidiarreicos, como la loperamida; además, puede requerir la interrupción, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Vargatef (ver sección 4.2).

Las náuseas y los vómitos, en su mayoría de grado leve a moderado, fueron reacciones adversas gastrointestinales descritas con frecuencia (ver sección 4.8). A pesar de administrar un tratamiento de soporte adecuado, puede ser necesario interrumpir, reducir la dosis o suspender el tratamiento con Vargatef (ver sección 4.2). Los tratamientos de soporte para las náuseas y los vómitos incluyen, entre otros, medicamentos antieméticos como son los glucocorticoides, los antihistamínicos o los antagonistas del receptor 5-HT3, así como una hidratación adecuada.

En el caso de producirse una deshidratación, es preciso administrar electrolitos y líquidos. Si se producen efectos adversos gastrointestinales relevantes, es necesario controlar los niveles plasmáticos de electrolitos. Puede requerir la interrupción, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Vargatef (ver sección 4.2).

Neutropenia y sepsis
En los pacientes tratados con Vargatef en combinación con docetaxel la frecuencia de neutropenia de grado ≥ 3 según los CTCAE fue mayor que en los pacientes tratados con docetaxel en monoterapia. Se han observado complicaciones asociadas, como la sepsis o la neutropenia febril (incluidos casos mortales).

Los recuentos celulares sanguíneos se deben controlar durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel. En el caso de pacientes que reciben el tratamiento de nintedanib en combinación con docetaxel es necesario realizar un control frecuente de los recuentos celulares sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento y alrededor de la fecha nadir, así como siempre que esté clínicamente indicado después de administrar el último ciclo de la combinación.

Función hepática
Teniendo en cuenta el aumento de la exposición, el riesgo de efectos adversos puede aumentar en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A; ver las secciones 4.2 y 5.2). Se dispone de datos limitados de seguridad de 9 pacientes con carcinoma hepatocelular e insuficiencia hepática moderada clasificados como Child Pugh B. Aunque no se notificaron hallazgos inesperados de seguridad en estos pacientes, los datos son insuficientes para respaldar una recomendación para el tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática moderada. La eficacia de nintedanib no se ha investigado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B). La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). El tratamiento con Vargatef no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver sección 4.2).

Se han observado casos de daño hepático inducido por el fármaco con el tratamiento con nintedanib, incluido daño hepático grave con desenlace mortal. Los aumentos de las enzimas hepáticas (ALT, AST, FA, gamma-glutamiltransferasa (GGT)) y de la bilirrubina fueron reversibles en la mayoría de los casos al reducir la dosis o interrumpir el tratamiento.

Los niveles de transaminasas, FA y bilirrubina se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento combinado de Vargatef más docetaxel. Los valores se deben controlar cuando esté clínicamente indicado o periódicamente durante el tratamiento, es decir, en la fase de combinación con docetaxel al principio de cada ciclo de tratamiento y una vez al mes en el caso de que el tratamiento con Vargatef se continúe como monoterapia después de suspender el tratamiento con docetaxel.

Si se detectan aumentos relevantes de las enzimas hepáticas, puede ser preciso reducir la dosis, interrumpir o suspender el tratamiento con Vargatef (ver sección 4.2). Asimismo, es preciso investigar otras posibles causas de los aumentos de las enzimas hepáticas y tomar las medidas correspondientes que sean necesarias. Si se producen cambios específicos en los valores hepáticos (AST/ALT > 3 x LSN; bilirrubina total ≥ 2 x LSN y FA < 2 x LSN), el tratamiento con Vargatef se debe interrumpir. A menos que se haya constatado que existe otra causa para ello, Vargatef se debe suspender de forma permanente (ver sección 4.2).

Los pacientes con bajo peso corporal (< 65 kg), raza asiática y las mujeres tienen un mayor riesgo de aumento de las enzimas hepáticas. La exposición a nintedanib aumentó de manera lineal con la edad del paciente, lo cual puede también aumentar el riesgo de presentar un aumento de las enzimas hepáticas (ver sección 5.2). Se recomienda realizar un control estrecho en pacientes con estos factores de riesgo.

Función renal
Se han notificado casos de insuficiencia/fallo renal, algunos de ellos con un desenlace mortal, con el uso de nintedanib (ver sección 4.8).
Los pacientes deben ser controlados durante el tratamiento con nintedanib, con especial atención aquellos que presenten factores de riesgo para insuficiencia/fallo renal. En caso de insuficiencia/fallo renal, se debe considerar el ajuste del tratamiento (ver sección 4.2 Ajustes de la dosis).

Hemorragia
La inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) puede estar asociada a un aumento del riesgo de hemorragia. En el ensayo clínico (LUME-Lung 1; ver sección 5.1) realizado con Vargatef, la frecuencia de hemorragia fue similar en los dos grupos de tratamiento (ver sección 4.8). La epistaxis de leve a moderada representó el episodio hemorrágico más frecuente. La mayoría de los episodios hemorrágicos mortales estuvieron asociados al tumor. No se produjeron desequilibrios de hemorragias respiratorias o mortales y no se comunicaron hemorragias intracraneales.

Los pacientes con hemorragia pulmonar reciente (> 2,5 ml de sangre roja), así como los pacientes con tumores centralmente localizados con signos radiográficos de invasión local de los vasos sanguíneos principales o signos radiográficos de tumores cavitados o necróticos, se excluyeron de los ensayos clínicos. Por lo tanto, no se recomienda tratar a estos pacientes con Vargatef.

Se han notificado episodios de sangrado no graves y graves, algunos de ellos mortales, en el periodo de poscomercialización, incluidos pacientes con o sin tratamiento anticoagulante u otros medicamentos que podrían causar sangrado (para los datos de ensayos clínicos, ver también "Anticoagulación terapéutica" más abajo). En caso de sangrado, se debe considerar el ajuste de la dosis, la interrupción o la suspensión del tratamiento basándose en la evaluación clínica (ver sección 4.2). Los episodios de sangrado durante la poscomercialización afectan, entre otros, a órganos de los sistemas gastrointestinal, respiratorio y nervioso central, si bien los más frecuentes son respiratorios.

Anticoagulación terapéutica
No existen datos de ensayos clínicos relativos a pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado ni relativos a pacientes que reciben una dosis completa de anticoagulante antes de iniciar el tratamiento con Vargatef (para la experiencia de poscomercialización, ver "Hemorragia" más arriba). En el caso de pacientes que seguían un tratamiento crónico con bajas dosis de heparinas de bajo peso molecular o de ácido acetilsalicílico, no se observó un aumento de la frecuencia de hemorragias. Los pacientes que desarrollaron episodios tromboembólicos durante el tratamiento y que requirieron un tratamiento anticoagulante pudieron continuar el tratamiento con Vargatef y no mostraron un aumento en la frecuencia de episodios hemorrágicos. Los pacientes que tomen anticoagulantes de forma conjunta, tales como la warfarina o el fenprocumón, se deben controlar de forma regular para ver si se producen cambios en el tiempo de protrombina, el Ratio Internacional Normalizado (INR) y los episodios hemorrágicos clínicos.

Metástasis cerebral
Metástasis cerebral estable
No se observó un aumento de la frecuencia de hemorragia cerebral en pacientes con metástasis cerebrales pretratadas de forma adecuada que se habían mantenido estables durante ≥ 4 semanas antes de comenzar el tratamiento con Vargatef. No obstante, es preciso controlar de forma estrecha a tales pacientes para ver si se producen signos y síntomas de hemorragia cerebral.

Metástasis cerebral activa
Los pacientes con metástasis cerebral activa se excluyeron de los ensayos clínicos, por lo que no se recomienda tratarlos con Vargatef.

Tromboembolismo venoso
Los pacientes tratados con Vargatef presentan un mayor riesgo de sufrir un tromboembolismo venoso, incluidas la embolia pulmonar y la trombosis venosa profunda. Es preciso controlar de forma estrecha a tales pacientes para ver si se producen episodios tromboembólicos. Se debe tener precaución especialmente en pacientes con factores de riesgo adicionales de episodios tromboembólicos. El tratamiento con Vargatef se debe suspender en el caso de pacientes con reacciones tromboembólicas venosas que puedan poner en peligro su vida.

Episodios tromboembólicos arteriales
La frecuencia de episodios tromboembólicos arteriales fue similar entre los dos grupos de tratamiento en el ensayo fase 3 1199.13 (LUME-Lung 1). Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o ictus se excluyeron de este ensayo. No obstante, se observó un aumento de la frecuencia de episodios tromboembólicos arteriales en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI) tratados con nintedanib en monoterapia. Tome las debidas precauciones cuando trate a pacientes con un alto riesgo cardiovascular, incluida una enfermedad de las arterias coronarias conocida. En pacientes que desarrollan signos o síntomas de isquemia miocárdica aguda, se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento.

Aneurismas y disecciones arteriales
El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Vargatef, este riesgo se debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

Perforaciones gastrointestinales y colitis isquémica
La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue similar entre los grupos de tratamiento del ensayo clínico. No obstante, teniendo en cuenta el mecanismo de acción, los pacientes tratados con Vargatef pueden presentar un mayor riesgo de sufrir perforaciones gastrointestinales. Se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales y colitis isquémica, algunas de ellas mortales, durante el periodo de poscomercialización de nintedanib. Se deberán tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes que se hayan sometido anteriormente a una cirugía abdominal o que presenten antecedentes recientes de perforación de las vísceras huecas. Así pues, el tratamiento con Vargatef se debe iniciar como mínimo 4 semanas después de una cirugía mayor. El tratamiento con

Vargatef se debe suspender de forma permanente en el caso de pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal. En pacientes que presenten colitis isquémica, el tratamiento con Vargatef se debe interrumpir y, de forma excepcional, se puede reanudar tras la resolución completa de la colitis isquémica y tras una evaluación meticulosa del estado del paciente y de otros factores de riesgo.

Proteinuria en rango nefrótico
En el periodo de poscomercialización, se han notificado muy pocos casos de proteinuria en rango nefrótico. Los hallazgos histológicos en casos individuales eran compatibles con microangiopatía glomerular con o sin trombos renales. Se ha observado la desaparición de los síntomas tras suspender el tratamiento con Vargatef. En pacientes que desarrollan signos o síntomas de síndrome nefrótico se debe valorar la necesidad de interrumpir el tratamiento.

Complicaciones en la cicatrización de las heridas
Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, nintedanib puede dificultar la cicatrización de las heridas. En el ensayo LUME-Lung 1 no se observó un aumento de la frecuencia de complicaciones en la cicatrización de las heridas. No se realizaron ensayos específicos para evaluar el efecto de nintedanib sobre la curación de las heridas. Así pues, el tratamiento con Vargatef solo se debe iniciar o, en el caso de una interrupción perioperatoria, reanudar basándose en la evaluación clínica de una adecuada cicatrización de las heridas.

Efectos en el intervalo QT
No se observó ninguna prolongación del intervalo QT para nintedanib en el programa del ensayo clínico (ver sección 5.1).
Como se sabe que otros inhibidores de la tirosina cinasa ejercen un efecto sobre el intervalo QT, se deberán tomar las debidas precauciones cuando se administre nintedanib a pacientes que puedan desarrollar una prolongación del intervalo QTc.

Reacción alérgica
Se sabe que los productos alimenticios con soja provocan reacciones alérgicas, incluido un choque anafiláctico grave en personas con alergia a la soja. Los pacientes con una alergia conocida a la proteína del cacahuete presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones graves a los preparados de soja.

Poblaciones especiales
En el ensayo 1199.13 (LUME-Lung 1), la frecuencia de efectos adversos graves en pacientes tratados con nintedanib más docetaxel fue mayor en los pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg que en los pacientes con un peso ≥ 50 kg; no obstante, el número de pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg fue reducido. Así pues, se recomienda realizar un control estrecho en el caso de pacientes que pesen < 50 kg.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios de interacciones se han realizado solo en adultos.

Glicoproteína-P (gp-P)
Nintedanib es un sustrato de la gp-P (ver sección 5.2). Su administración conjunta con ketoconazol, un potente inhibidor de la gp-P, aumentó la exposición a nintedanib 1,61 veces basándose en el AUC y 1,83 veces basándose en la C_{max} en un estudio de interacción farmacológica. En un estudio de interacción farmacológica con rifampicina, un potente inductor de la gp-P, la exposición a nintedanib disminuyó al 50,3 % basándose en el AUC y al 60,3 % basándose en la C_{max} en la administración conjunta con rifampicina en comparación con la administración de nintedanib en monoterapia. Si se administran de forma conjunta con nintedanib, los inhibidores potentes de la gp-P (por ejemplo ketoconazol o eritromicina) pueden aumentar la exposición a nintedanib. En tales casos, es preciso controlar estrechamente a los pacientes para evaluar la tolerabilidad a nintedanib. El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Vargatef (ver sección 4.2).

Los inductores potentes de la gp-P (por ejemplo rifampicina, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan) pueden disminuir la exposición a nintedanib. La administración conjunta con nintedanib se debe valorar cuidadosamente.

Enzimas del citocromo (CYP)
Tan solo una pequeña proporción de la biotransformación de nintedanib se produce a través de las vías del CYP. Nintedanib y sus metabolitos, la porción de ácido libre BIBF 1202 y su glucurónido BIBF 1202, no inhibieron ni indujeron las enzimas CYP en estudios preclínicos con animales (ver sección 5.2). Así pues, se considera que hay pocas probabilidades de que se produzcan interacciones farmacológicas con nintedanib basándose en el metabolismo del CYP.

Administración conjunta con otros medicamentos
La administración conjunta de nintedanib con docetaxel (75 mg/m²) no afectó significativamente a la farmacocinética de estos medicamentos.

La administración conjunta de nintedanib con anticonceptivos hormonales orales no alteró la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales orales de forma significativa (ver sección 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / anticoncepción
Nintedanib puede causar daño fetal en humanos (ver sección 5.3). Se debe advertir a las mujeres en edad fértil para que eviten quedarse embarazadas mientras reciban tratamiento con Vargatef y para que utilicen métodos anticonceptivos altamente efectivos al inicio del tratamiento, durante el mismo y al menos 3 meses después de la última dosis de Vargatef. Nintedanib no afecta de manera relevante a la exposición plasmática de etinilestradiol y levonorgestrel (ver sección 5.2). La eficacia de los anticonceptivos hormonales orales puede verse reducida por los vómitos y/o la diarrea u otras situaciones en las que la absorción pueda verse afectada. Se debe advertir a las mujeres que tomen anticonceptivos hormonales orales y que experimenten estas situaciones que utilicen un método anticonceptivo alternativo altamente efectivo.

Embarazo
No existe información sobre el uso de Vargatef en mujeres embarazadas, pero los estudios preclínicos de este fármaco con animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como nintedanib puede causar daño fetal también en humanos, no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el estado clínico requiera dicho tratamiento. Es necesario realizar una prueba de embarazo, como mínimo, antes del tratamiento con Vargatef.
Se debe aconsejar a las pacientes que informen a su médico o farmacéutico si se quedan embarazadas durante el tratamiento con Vargatef.

Si una paciente se queda embarazada mientras está recibiendo tratamiento con Vargatef, deberá recibir la información correspondiente sobre el riesgo potencial que existe para el feto. En este caso, se debe valorar la necesidad de finalizar el tratamiento con Vargatef.

Lactancia
No se dispone de información relativa a la excreción de nintedanib y sus metabolitos en la leche materna.
Los estudios preclínicos mostraron que pequeñas cantidades de nintedanib y sus metabolitos (≤ 0,5 % de la dosis administrada) se secretaban en la leche de las ratas lactantes. No se puede excluir el riesgo para los niños lactantes. Se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Vargatef.

Fertilidad
Basándose en las investigaciones preclínicas, no hay pruebas de que afecte a la fertilidad masculina (ver sección 5.3). No se dispone de datos con humanos o animales sobre los potenciales efectos de nintedanib en la fertilidad femenina.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Vargatef sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Se aconsejará a los pacientes que tomen las debidas precauciones cuando conduzcan o utilicen máquinas si están siguiendo un tratamiento con Vargatef.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Los datos de seguridad que se incluyen en los apartados siguientes se basan en el ensayo pivotal fase 3, aleatorizado, doble ciego y global 1199.13 (LUME-Lung 1), que comparó el tratamiento con nintedanib más docetaxel con el de placebo más docetaxel en pacientes con un CPNM localmente avanzado, metastásico o recurrente después de una quimioterapia de primera línea, y en los datos observados durante el periodo de poscomercialización. Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) específicas de nintedanib que se describieron con más frecuencia fueron diarrea, aumento de los valores de las enzimas hepáticas (ALT y AST) y vómitos. La Tabla 3 incluye un resumen de las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos. Para obtener información sobre el manejo de reacciones adversas específicas, ver sección 4.4. A continuación se incluye información sobre reacciones adversas específicas observadas en el ensayo LUME-Lung 1.

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 3 resume la frecuencia de las reacciones adversas que se describieron en el ensayo pivotal LUME-Lung 1 para pacientes con un CPNM de histología adenocarcinoma (n = 320) o a partir del periodo de poscomercialización. Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan los siguientes términos: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Dentro de cada grupo de frecuencia las reacciones adversas se presentan por orden descendente de gravedad.

Tabla 3: Resumen de RAMs por categoría de frecuencia

Sistema de clasificación de órganos	**Muy frecuentes (≥ 1/10)**	**Frecuentes (≥ 1/100 < 1/10)**	**Poco frecuentes (≥ 1/1.000 < 1/100)**	**Frecuencia no conocida**
Infecciones e infestaciones		Neutropenia febril, abscesos, Sepsis		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (incluye neutropenia febril)	Trombocitopenia		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido, Desequilibrio electrolítico	Deshidratación, Disminución del peso		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica	Cefalea[1)]		
Trastornos cardiacos			Infarto de miocardio (ver sección 4.4)	
Trastornos vasculares	Hemorragia[1)] (ver sección 4.4)	Tromboembolia venosa[3)], Hipertensión		Aneurismas y disecciones arteriales
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, Vómitos, Náuseas, Dolor abdominal		Perforación[1)] Pancreatitis[2)]	Colitis
Trastornos hepatobiliares	Alanina aminotransferasa elevada (ALT) Aspartato aminotransferasa (AST) elevada Aumento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre	Hiperbilirrubinemia, Gamma-glutamiltransferasa (GGT) elevada	Daño hepático inducido por el fármaco	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Mucositis (incluida estomatitis), Erupción, Alopecia[1)]	Prurito		
Trastornos renales y urinarios		Proteinuria[1)]	Fallo renal (ver sección 4.4)	

1) En los ensayos clínicos, la frecuencia no fue mayor en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel que en los pacientes tratados con placebo más docetaxel.

2) Se han notificado episodios de pancreatitis en pacientes que tomaban nintedanib para el tratamiento de la FPI y el CPNM. La mayoría de estos episodios se notificaron en pacientes con la indicación de FPI.

3) Se han notificado casos de embolia pulmonar.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Diarrea
La diarrea se produjo en el 43,4 % (≥ grado 3: 6,3 %) de los pacientes con adenocarcinoma del grupo tratado con nintedanib. La mayoría de las reacciones adversas se produjeron en estrecha relación temporal con la administración de docetaxel. La mayor parte de los pacientes se recuperó de la diarrea después de la interrupción del tratamiento, un tratamiento antidiarreico y una reducción de la dosis de nintedanib.

Para conocer las medidas y los ajustes de la dosis recomendados en los casos de diarrea, ver las secciones 4.4 y 4.2 respectivamente.

Aumento de las enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia:
Las reacciones adversas relacionadas con el hígado se produjeron en el 42,8 % de los pacientes tratados con nintedanib. Aproximadamente un tercio de estos pacientes presentaron reacciones adversas relacionadas con el hígado con una intensidad de grado ≥ 3. En pacientes con parámetros hepáticos elevados, la reducción gradual de la dosis fue la medida adecuada y la suspensión del tratamiento solo fue necesaria en el 2,2 % de los pacientes. Los aumentos de los parámetros hepáticos fueron reversibles en la mayoría de los pacientes.

Para obtener información sobre las poblaciones especiales y sobre las medidas y ajustes de la dosis recomendados en los casos de aumento de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina, ver las secciones 4.4 y 4.2 respectivamente.

Neutropenia, neutropenia febril y sepsis
La sepsis y la neutropenia febril se han descrito como complicaciones asociadas a la neutropenia. Los índices de sepsis (1,3 %) y de neutropenia febril (7,5 %) aumentaron más en el grupo tratado con nintedanib que en el grupo tratado con placebo. Es importante controlar los recuentos celulares sanguíneos del paciente durante el tratamiento, en particular durante el tratamiento combinado con docetaxel (ver sección 4.4).

Hemorragia
En el periodo de poscomercialización, se han notificado episodios de sangrado no graves y graves, algunos de ellos mortales, incluidos pacientes con o sin tratamiento anticoagulante u otros medicamentos que podrían causar sangrado. Los episodios de sangrado durante la poscomercialización afectan, entre otros, a órganos de los sistemas gastrointestinal, respiratorio y nervioso central, si bien los más frecuentes son respiratorios (ver también sección 4.4).

Perforación
Como cabe esperar por su mecanismo de acción, en pacientes tratados con nintedanib se puede producir una perforación. Sin embargo, la frecuencia de pacientes con perforación gastrointestinal fue baja.

Neuropatía periférica
También se sabe que la neuropatía periférica se produce en el tratamiento con docetaxel. La neuropatía periférica se describió en el 16,5 % de los pacientes del grupo tratado con placebo y en el 19,1 % de los pacientes del grupo de nintedanib.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

No hay ningún antídoto ni tratamiento específico en el caso de producirse una sobredosis de nintedanib. La dosis única más alta de nintedanib administrada en estudios fase I fue de 450 mg una vez al día. Además, 2 pacientes presentaron una sobredosis de un máximo de 600 mg dos veces al día durante un máximo de ocho días. Los efectos adversos observados coincidieron con el perfil de seguridad conocido de nintedanib, es decir, aumento de las enzimas hepáticas y síntomas gastrointestinales. Ambos pacientes se recuperaron de estas reacciones adversas. En el caso de producirse una sobredosis, es preciso interrumpir el tratamiento e iniciar las medidas de apoyo generales que resulten adecuadas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, inhibidores de la proteína cinasa, código ATC: L01EX09

Mecanismo de acción
Nintedanib es un triple inhibidor de la angiocinasa que bloquea los receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR -1-3), los receptores del factor de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFR α y ß) y los receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR 1-3). Nintedanib se une de forma competitiva al sitio de unión de 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 del músculo liso vasculares). Además se inhiben la proteína tirosina cinasa 3 similar a Fms (Flt), la proteína tirosina cinasa específica de linfocitos (Lck) y la proteína tirosina cinasa proto-oncogénica Src (Src).

Efectos farmacodinámicos
La angiogénesis tumoral es una característica fundamental que contribuye al crecimiento y la progresión tumoral y a la formación de metástasis, y se activa predominantemente por la liberación de factores pro-angiogénicos secretados por la célula tumoral (es decir, VEGF y bFGF) para atraer a las células endoteliales del huésped así como a las células perivasculares con el fin de facilitar el suministro de oxígeno y nutrientes a través del sistema vascular del huésped. En modelos preclínicos de la enfermedad, nintedanib en monoterapia interfirió de forma eficaz en la formación y el mantenimiento del sistema vascular tumoral, lo que dio lugar a una inhibición del crecimiento tumoral y a una estasis tumoral. En particular, el tratamiento de xenoinjertos tumorales con nintedanib dio lugar a una rápida reducción en la densidad de los microvasos tumorales, la cobertura de los vasos pericitos y la perfusión tumoral.

Las mediciones realizadas por resonancia magnética dinámica realizada con contraste (DCE-MRI) mostraron un efecto anti-angiogénico de nintedanib en humanos. Este no fue claramente dependiente de la dosis, pero la mayor parte de las respuestas se observaron a dosis ≥ 200 mg. La regresión logística reveló una asociación estadísticamente significativa entre el efecto anti-angiogénico y la exposición a nintedanib. Los efectos de la DCE-MRI se observaron de 24 a 48 horas después de la primera toma del medicamento y se mantuvieron o incluso aumentaron después del tratamiento continuo durante varias semanas. No se encontró ninguna correlación entre la respuesta a la DCE-MRI y la reducción posterior clínicamente significativa del tamaño de la lesión diana, pero la respuesta a la DCE-MRI se asoció a la estabilización de la enfermedad.

Eficacia clínica y seguridad
Eficacia en el ensayo pivotal fase 3 LUME-Lung 1
La eficacia y la seguridad de Vargatef se evaluaron en 1.314 pacientes adultos con CPNM localmente avanzado, metastásico o recurrente después de una primera línea de quimioterapia. “Localmente recurrente” se definió como una recidiva local del tumor sin metástasis al comienzo del ensayo. El ensayo incluyó a 658 pacientes (50,1 %) con adenocarcinoma, 555 pacientes (42,2 %) con carcinoma epidermoide y 101 pacientes (7,7 %) con otras histologías tumorales.

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir nintedanib 200 mg por vía oral dos veces al día en combinación con 75 mg/m^2 de docetaxel intravenoso cada 21 días (n = 655) o placebo por vía oral dos veces al día en combinación con 75 mg/m^2 de docetaxel cada 21 días (n = 659). La aleatorización se estratificó según el estado ECOG *(Eastern Cooperative Oncology Group)* (0 frente a 1), el tratamiento anterior con bevacizumab (sí frente a no), la metástasis cerebral (sí frente a no) y la histología del tumor (histología escamosa frente a no escamosa).

Las características de los pacientes estaban bien distribuidas entre los grupos de tratamiento dentro de la población global y dentro de los subgrupos de acuerdo con la histología. En la población global, el 72,7 % de los pacientes eran varones. La mayoría de los pacientes era de raza no asiática (81,6 %), la mediana de edad era de 60,0 años y el estado ECOG basal era 0 (28,6 %) o 1 (71,3 %); un paciente tenía un estado ECOG basal de 2. El 5,8 % de los pacientes presentó una metástasis cerebral estable al comienzo del ensayo y el 3,8 % había recibido un tratamiento anterior con bevacizumab.
El estadio de la enfermedad se determinó en el momento del diagnóstico utilizando la edición 6 o 7 del sistema de clasificación UICC *(Union Internationale Conte le Cancer)*/AJCC *(American Joint Committee on Cancer)*. En la población global, el 16,0 % de los pacientes tenían un estadio de la enfermedad < IIIB/IV, el 22,4 % tenían un estadio de la enfermedad IIIB y el 61,6 % tenían un estadio de la enfermedad IV. El 9,2 % de los pacientes entraron en el ensayo con enfermedad localmente recurrente evaluada en el nivel basal. En el caso de pacientes con histología tumoral de adenocarcinoma, el 15,8 % tenían un estadio de la enfermedad < IIIB/IV, el 15,2 % tenían un estadio de la enfermedad IIIB y el 69,0 % tenían un estadio de la enfermedad IV.
El 5,8 % de los pacientes con adenocarcinoma entraron en el ensayo con enfermedad localmente recurrente evaluada en el nivel basal.

La variable principal del estudio fue la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un comité de revisión independiente (IRC), en la población global del estudio con intención de tratar (ITT) y examinado según histología. La supervivencia global (SG) fue la variable clave secundaria. Otras variables relativas a la eficacia incluyeron la respuesta objetiva, el control de la enfermedad, el cambio en el tamaño del tumor y la calidad de vida de los pacientes.

La adición de nintedanib a docetaxel produjo una reducción estadísticamente significativa del 21 % en el riesgo de progresión o muerte en el caso de la población global (cociente de riesgos (hazard ratio) 0,79; 95 % de intervalo de confianza (IC): 0,68 - 0,92; p = 0,0019), tal como determinó el comité de revisión independiente (IRC). Este resultado se confirmó en el estudio de seguimiento de la SLP (cociente de riesgos (hazard ratio) 0,85, 95 % de IC: 0,75 - 0,96; p = 0,0070), que incluyó todos los episodios recopilados en el momento del análisis final de la SG. El análisis de la supervivencia global en la población de pacientes global no alcanzó una significación estadística (cociente de riesgos (hazard ratio): 0,94; 95 % de IC: 0,83-1,05).
Cabe reseñar que los análisis planificados previamente según la histología presentaron una diferencia estadísticamente significativa en la SG entre los grupos de tratamiento, solamente en la población con adenocarcinoma (ver Tabla 4).

Como se muestra en la Tabla 4, la adición de nintedanib a docetaxel produjo una reducción estadísticamente significativa del 23 % en el riesgo de progresión o muerte en el caso de la población con adenocarcinoma (cociente de riesgos (hazard ratio) 0,77; 95 % de IC: 0,62 - 0,96). En línea con estas observaciones, las otras variables de valoración relacionadas con el ensayo, tales como el control de la enfermedad y el cambio en el tamaño del tumor, mostraron una mejoría significativa.

Tabla 4: Resultados de eficacia del ensayo LUME-Lung 1 para pacientes con una histología tumoral de adenocarcinoma

	Vargatef + docetaxel	Placebo + docetaxel
Supervivencia libre de progresión (SLP)*: análisis principal		
Pacientes, n	277	285
Número de muertes o progresiones, n (%)	152 (54,9)	180 (63,2)
Mediana de SLP (meses)	4,0	2,8
Cociente de riesgos (hazard ratio) (95 % de IC)	0,77 (0,62; 0,96)	
Valor p del Log-Rank Test estratificado **	0,0193	
Supervivencia libre de progresión (SLP)*: análisis de seguimiento**		
Pacientes, n	322	336
Número de muertes o progresiones, n (%)	255 (79,2)	267 (79,5)
Mediana de SLP (meses)	4,2	2,8
Cociente de riesgos (hazard ratio) (95 % de IC)	0,84 (0,71; 1,00)	
Valor p del Log-Rank Test estratificado **	0,0485	
Control de la enfermedad (%)	60,2	44,0
Cociente de posibilidades (odds ratio) (95 % de IC)+	1,93 (1,42; 2,64)	
valor p+	< 0,0001	
Respuesta objetiva (%)	4,7	3,6
Cociente de posibilidades (odds ratio) (95 % de IC)+	1,32 (0,61; 2,93)	
valor p+	0,4770	
Reducción del tamaño tumoral (%)°	-7,76	-0,97
valor p°	0,0002	
Supervivencia global (SG)* **		
Pacientes, n	322	336
Número de muertes,n (%)	259 (80,4)	276 (82,1)
Mediana de SG (meses)	12,6	10,3
Cociente de riesgos (hazard ratio) (95 % de IC)	0,83 (0,70; 0,99)	
Valor p del Log-Rank Test estratificado *	0,0359	

HR: cociente de riesgos (hazard ratio); IC: intervalo de confianza

* Análisis principal de la SLP, cuando se habían observado 713 episodios de SLP basándose en la evaluación realizada por el IRC en la población ITT global (332 episodios en pacientes con adenocarcinoma).

** Estratificado por el estado funcional ECOG basal (0 frente a 1), las metástasis cerebrales en el nivel basal (sí frente a no) y el tratamiento anterior con bevacizumab (sí frente a no).

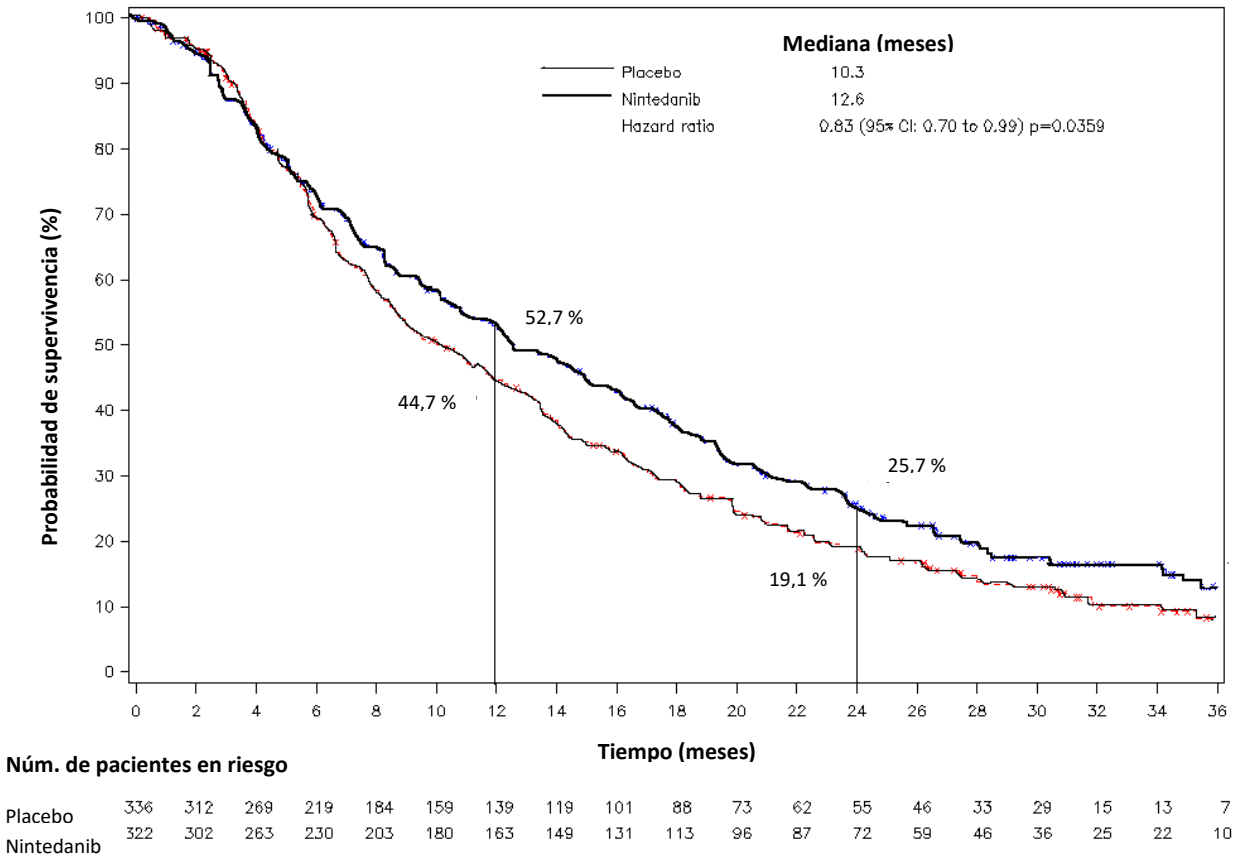
*** Análisis de la SG y análisis de seguimiento de la SLP realizados cuando se observaron 1121 casos de muerte en la población ITT global (535 episodios en pacientes con adenocarcinoma)

\+ El cociente de posibilidades (odds ratio) y el valor p se obtuvieron a partir de un modelo de regresión logística ajustado para la puntuación ECOG basal (0 frente a 1).

° Media ajustada del mejor porcentaje de cambio respecto al valor basal y valor p generado de un modelo ANOVA que realiza un ajuste de la puntuación ECOG basal (0 frente a 1), las metástasis cerebrales en el nivel basal (sí frente a no) y el tratamiento anterior con bevacizumab (sí frente a no).

En pacientes con adenocarcinoma se demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG, que corrobora la eficacia del tratamiento con nintedanib más docetaxel, con un 17 % de reducción en el riesgo de muerte (cociente de riesgos (hazard ratio) 0,83, p = 0,0359) y una mediana de mejoría en la SG de 2,3 meses (10,3 frente a 12,6 meses, Figura 1).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier relativa a la supervivencia global en pacientes con histología tumoral de adenocarcinoma por grupo de tratamiento en el ensayo LUME-Lung 1



Se realizó una evaluación preespecificada en la población de pacientes con adenocarcinoma en los que se consideraba que habían entrado en el ensayo con un especial mal pronóstico para el tratamiento, es decir, pacientes que habían experimentado una progresión de la enfermedad durante el tratamiento de primera línea o poco después del inicio del mismo antes de comenzar el ensayo. Esta población incluyó a los pacientes con un adenocarcinoma que habían experimentado una progresión de la enfermedad y fueron incluidos en el ensayo con un intervalo inferior a 9 meses después de iniciar el tratamiento 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 placebo más docetaxel (cociente de riesgos (hazard ratio) 0,75; 95 % de IC: 0,60 a 0,92; p = 0,0073). La mediana de SG mejoró en 3 meses (nintedanib: 10,9 meses; placebo: 7,9 meses). En un análisis posterior en pacientes con adenocarcinoma que habían experimentado una progresión de la enfermedad y fueron incluidos en el ensayo con un intervalo ≥ 9 meses después de iniciar el tratamiento de primera línea, la diferencia no fue estadísticamente significativa (cociente de riesgos (hazard ratio) para la SG: 0,89; 95 % de IC: 0,66-1,19).
La proporción de pacientes con adenocarcinoma en estadio < IIIB/IV en el momento del diagnóstico fue reducida y estuvo equilibrada entre los grupos de tratamiento (placebo: 54 pacientes (16,1 %); nintedanib: 50 pacientes (15,5 %)). El cociente de riesgos (hazard ratio) de estos pacientes para la SLP y la SG fue de 1,24 (95 % de IC: 0,68, 2,28) y 1,09 (95 % de IC: 0,70, 1,70) respectivamente. No obstante, el tamaño de la muestra era pequeño, no hubo una interacción significativa y el IC fue amplio e incluyó el cociente de riesgos (hazard ratio) para la SG de la población global con adenocarcinoma.

Calidad de vida
El tratamiento con nintedanib no produjo un cambio significativo en el tiempo hasta el deterioro de los síntomas preespecificados, tos, disnea y dolor, pero dio lugar a un deterioro significativo en la escala

de síntomas de diarrea. Sin embargo, la mejoría global proporcionada por el tratamiento con nintedanib no afectó negativamente a la calidad de vida global descrita por los propios pacientes.

Efectos en el intervalo QT
Las mediciones de QT/ QTc se registraron y analizaron a partir de un ensayo específico que comparó nintedanib en monoterapia con sunitinib en monoterapia en pacientes con carcinoma de células renales. En este ensayo, dosis orales únicas de 200 mg de nintedanib, así como dosis orales múltiples de 200 mg de nintedanib administradas dos veces al día durante 15 días no prolongaron el intervalo QTcF. No obstante, no se realizó ningún ensayo del QT completo con nintedanib administrado en combinación con docetaxel.

Población pediátrica
La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Vargatef en todos los grupos de la población pediátrica en la indicación de cáncer de pulmón no microcítico (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción
Nintedanib alcanzó la concentración plasmática máxima aproximadamente de 2 a 4 horas después de la administración oral como cápsula de gelatina blanda junto con alimentos (rango de 0,5 a 8 horas). La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg fue del 4,69 % (90 % de IC: 3,615 a 6,078) en voluntarios sanos. La absorción y la biodisponibilidad disminuyen por los efectos de los transportadores y por el metabolismo sustancial de primer paso. La exposición a nintedanib aumentó de forma proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 50 a 450 mg una vez al día y de 150 a 300 mg dos veces al día. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se lograron como muy tarde en el plazo de una semana de dosificación.

Después de la ingesta de alimentos, la exposición a nintedanib aumentó en aproximadamente el 20 % en comparación con la administración en ayunas (IC: 95,3 a 152,5 %) y la absorción se retrasó (mediana de t_{max} en ayunas: 2,00 horas; con alimentos: 3,98 horas).
En un estudio *in vitro*, la mezcla de las cápsulas de nintedanib con una pequeña cantidad de compota de manzana o de pudin de chocolate durante un máximo de 15 minutos no afectó a la calidad farmacéutica. Se observó hinchamiento y deformación de las cápsulas debido a la captación de agua por la cubierta exterior de la cápsula de gelatina con un tiempo de exposición mayor al alimento blando. Por consiguiente, no cabría esperar que tomar las cápsulas con alimentos blandos alterara el efecto clínico si se toman inmediatamente.

Distribución
Nintedanib sigue al menos una cinética de disposición bifásica. Después de una perfusión intravenosa, se observó un alto volumen de distribución (V_{ss}: 1.050 l, 45,0 % de gCV).
La unión a proteínas *in vitro* de nintedanib en el plasma humano fue alta, con una fracción unida del 97,8 %. Se considera que la albúmina sérica es la proteína de unión más importante. Nintedanib se distribuye preferentemente en el plasma, con una relación sangre/plasma de 0,869.

Biotransformación
La reacción metabólica prevalente para nintedanib es la ruptura hidrolítica mediante esterasas que dan lugar a la fracción de ácido libre BIBF 1202. A continuación, BIBF 1202 se glucuronida mediante enzimas UGT, concretamente UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 y UGT 1A10, a glucurónido de BIBF 1202.
Tan solo una pequeña proporción de la biotransformación de nintedanib se realiza a través de las vías CYP, siendo la CYP 3A4 la enzima predominante implicada. El principal metabolito dependiente de CYP no pudo detectarse en el plasma en el estudio ADME realizado con humanos. *In vitro*, el metabolismo dependiente de CYP representó aproximadamente un 5 % en comparación con aproximadamente un 25 % de ruptura de ésteres.

En experimentos preclínicos *in vivo*, BIBF 1202 no mostró eficacia a pesar de su actividad en los receptores diana de la sustancia.

Eliminación
El aclaramiento plasmático total después de la perfusión intravenosa fue alto (aclaramiento: 1390 ml/min, 28,8 % de gCV). La eliminación por la orina del principio activo inalterado en el plazo de 48 horas fue de aproximadamente el 0,05 % de la dosis (31,5 % de gCV) después de la administración oral, y de aproximadamente 1,4 % de la dosis (24,2 % de gCV) después de la administración intravenosa; el aclaramiento renal fue de 20 ml/min (32,6 % de gCV). La principal vía de eliminación del fármaco marcado radioactivamente después de la administración oral de [14C] nintedanib fue la excreción biliar/fecal (93,4 % de la dosis, 2,61 % de gCV).
La contribución de la eliminación renal al aclaramiento total fue baja (0,649 % de la dosis, 26,3 % de gCV).
La recuperación total se consideró completa (por encima del 90 %) en los cuatro días posteriores a la dosificación. La semivida terminal de nintedanib fue de entre 10 y 15 horas (gCV de aproximadamente el 50 %).

Linealidad/No linealidad
La farmacocinética de nintedanib se puede considerar lineal respecto al tiempo (es decir, los datos de una sola dosis pueden extrapolarse a los datos de múltiples dosis). La acumulación en el caso de múltiples administraciones fue de 1,04 veces para la C_{max} y de 1,38 veces para el AUC_{τ}. Las concentraciones mínimas de nintedanib permanecieron estables durante más de un año.

Información adicional sobre interacciones farmacológicas

Metabolismo
No cabe esperar interacciones farmacológicas entre nintedanib y sustratos de CYP, inhibidores de CYP o inductores de CYP, puesto que nintedanib, BIBF 1202 y el glucurónido de BIBF 1202 no inhibieron ni indujeron las enzimas CYP en estudios preclínicos y nintedanib tampoco fue metabolizado por las enzimas CYP de forma significativa.

Transporte
Nintedanib es un sustrato de la gp-P. Para obtener más información sobre el potencial de interacción de nintedanib con este transportador, ver sección 4.5. Se demostró 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 resultó ser un sustrato de la BCRP. Solo se observó *in vitro* un leve potencial inhibidor en el OCT-1, la BCRP y la gp-P, pero se considera que esto tiene una baja relevancia clínica. Lo mismo aplica a nintedanib como sustrato del OCT-1.

Relación(es) farmacocinética(s)/farmacodinámica(s)
En los análisis farmacocinéticos exploratorios de efectos adversos, una exposición más alta a nintedanib tendió a estar asociada a un aumento en las enzimas hepáticas, pero no a efectos adversos gastrointestinales.
No se realizaron análisis farmacocinéticos de eficacia para los criterios de valoración clínicos. La regresión logística reveló una asociación estadísticamente significativa entre la exposición a nintedanib y la respuesta a la DCE-MRI.

Análisis farmacocinético poblacional en poblaciones especiales
Las propiedades farmacocinéticas de nintedanib fueron similares en los voluntarios sanos, los pacientes con cáncer y los pacientes objeto de estudio. La exposición a nintedanib no se vio afectada por el sexo (corregido por el peso corporal), la insuficiencia renal leve y moderada (calculada según el aclaramiento de creatinina), las metástasis hepáticas, el estado general medido por ECOG, el consumo de alcohol ni por el genotipo de la gp-P.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron unos efectos moderados en la exposición a nintedanib dependiendo de la edad, el peso corporal y la raza (ver más abajo). Teniendo en cuenta la alta variabilidad de la exposición entre individuos que se observó en el ensayo clínico LUME-Lung 1,

estos efectos no se consideran clínicamente relevantes. No obstante, se recomienda realizar un control estrecho en el caso de pacientes con varios de estos factores de riesgo (ver sección 4.4).

Edad
La exposición a nintedanib aumentó linealmente con la edad. El $AUC_{\tau,ss}$ disminuyó en un 16 % en el caso de un paciente de 45 años (percentil 5) y aumentó en un 13 % en el caso de un paciente de 76 años (percentil 95) en comparación con un paciente con la 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.

Peso corporal
Se observó una correlación inversa entre el peso corporal y la exposición a nintedanib. El $AUC_{\tau,ss}$ aumentó en un 25 % en el caso de un paciente de 50 kg (percentil 5) y disminuyó en un 19 % en el caso de un paciente de 100 kg (percentil 95) en comparación con un paciente con la mediana de peso de 71,5 kg.

Raza
La exposición media de la población a nintedanib fue un 33 - 50 % superior en pacientes chinos, taiwaneses e indios y un 16 % superior en pacientes japoneses, mientras que fue un 16 - 22 % inferior en el caso de pacientes coreanos comparados con los caucásicos (corregido por peso corporal). Teniendo en cuenta la alta variabilidad de la exposición entre individuos, estos efectos no se consideran clínicamente relevantes. Los datos procedentes de individuos de raza negra eran muy limitados, pero se encuentran en el mismo rango que en el caso de los caucásicos.

Insuficiencia hepática
En un ensayo específico de fase I de dosis única y comparado con individuos sanos, la exposición a nintedanib basándose en la C_{max} y el AUC fue 2,2 veces más alta en voluntarios con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A; IC del 90 %: 1,3 - 3,7 para la C_{max} y 1,2 - 3,8 para el AUC, respectivamente). En voluntarios con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B), la exposición fue 7,6 veces más alta basándose en la C_{max} (IC del 90 %: 4,4 - 13,2) y 8,7 veces más alta (IC del 90 %: 5,7 - 13,1) basándose en el AUC, respectivamente, comparado con los voluntarios sanos. No se han realizado estudios en individuos con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C).

Tratamiento concomitante con anticonceptivos hormonales orales
En un estudio farmacocinético específico, las pacientes con EPI-ES recibieron una dosis única de una combinación de 30 µg de etinilestradiol y 150 µg de levonorgestrel antes y después de una pauta de dos veces al día de 150 mg de nintedanib durante al menos 10 días. Los cocientes ajustados de media geométrica (intervalo de confianza [IC] del 90 %) fueron del 117 % (108 %-127 %; $C_{máx}$) y del 101 % (93 %-111 %; AUC_{0-tz}) para etinilestradiol y del 101 % (90 %-113 %; $C_{máx}$) y del 96 % (91 %-102 %; AUC_{0-tz}) para levonorgestrel, respectivamente (n=15), lo que indica que la administración conjunta de nintedanib no tiene ningún efecto relevante sobre la exposición plasmática de etinilestradiol y levonorgestrel.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología general
Los estudios de toxicidad de una sola dosis realizados en ratas y ratones indicaron un bajo potencial de toxicidad aguda de nintedanib. En los estudios de toxicología con dosis repetidas realizados en ratas, los efectos adversos (como el engrosamiento de las placas epifisarias o las lesiones de los incisivos) estuvieron relacionados en su mayoría con el mecanismo de acción (es decir, la inhibición del VEGFR -2) de nintedanib. Estos cambios se conocen de otros inhibidores del VEGFR -2 y se pueden considerar efectos de clase.

La diarrea y los vómitos, acompañados de una reducción en la ingesta de alimentos y una pérdida del peso corporal, se observaron en estudios de toxicidad con no roedores.

No se produjeron signos de aumentos en las enzimas hepáticas en ratas, perros y monos Cynomolgus. Los aumentos leves en las enzimas hepáticas que no se debían a efectos adversos graves, como la diarrea, se observaron únicamente en monos Rhesus.

Toxicidad para la reproducción
Un estudio de la fertilidad en machos y del desarrollo embrionario temprano hasta la implantación en ratas no reveló efectos en el sistema reproductivo ni en la fertilidad de los machos.

En el caso de las ratas, la mortalidad embriofetal y los efectos teratogénicos se observaron a niveles de exposición por debajo de la exposición humana, a la dosis humana máxima recomendada de 200 mg dos veces al día. También se observaron efectos en el desarrollo del esqueleto axial y en el desarrollo de las grandes arterias a niveles de exposición subterapéuticos.

En el caso de los conejos, la mortalidad embriofetal se observó a una exposición aproximadamente 8 veces superior a la dosis humana máxima recomendada. Se constataron efectos teratogénicos en los arcos aórticos en combinación con el corazón y el sistema urogenital a una exposición 4 veces superior a la dosis humana máxima recomendada y en el desarrollo embriofetal del esqueleto axial a una exposición 3 veces superior a la dosis humana máxima recomendada.

En el caso de las ratas, pequeñas cantidades de nintedanib marcado radioactivamente y/o sus metabolitos se excretaron en la leche (≤ 0,5 % de la dosis administrada).

Los estudios de genotoxicidad no indicaron potencial mutágeno en el caso de nintedanib.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula
Triglicéridos de cadena media
Grasa dura
Lecitina de soja (E322)

Cubierta exterior de la cápsula
Gelatina
Glicerol (85 %)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Tinta de impresión
Goma laca
Óxido de hierro negro (E172)
Propilenglicol (E1520)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísters de aluminio/ aluminio con 10 cápsulas cada uno.

Vargatef 100 mg cápsulas blandas
Tamaños de envase: 60 o 120 cápsulas, o envase múltiple de 120 (2 x 60) cápsulas (2 envases de 60 cápsulas cada uno, envueltos en plástico).

Vargatef 150 mg cápsulas blandas
Tamaño de envase: 60 cápsulas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

En caso de entrar en contacto con el contenido de la cápsula, se deben lavar las manos inmediatamente con abundante agua (ver sección 4.2).
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Vargatef 100 mg cápsulas blandas
EU/1/14/954/001
EU/1/14/954/002
EU/1/14/954/003

Vargatef 150 mg cápsulas blandas
EU/1/14/954/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/noviembre/2014
Fecha de la última renovación: 26/agosto/2019

10. FECHA DE LA R EVISIÓN DEL TEXTO

23 de agosto de 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos http://www.ema.europa.eu.

11. PRESENTACIONES Y PRECIO

Vargatef 100 mg cápsulas blandas, 120 cápsulas, PVP IVA: 2.558,15 €;
Vargatef 150 mg cápsulas blandas, 60 cápsulas, PVP IVA: 2.558,15 €.

12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Medicamento financiado por el Sistema Nacional de Salud. Diagnóstico Hospitalario.