

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vargatef 100 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (como esilato).

Excipiente con efecto conocido:

Cada cápsula contiene 1,2 mg de lecitina de soja.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

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”.

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 \geq grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de seguir un tratamiento antidiarreico O	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.
Diarrea \geq grado 3 a pesar de seguir un tratamiento antidiarreico	
Vómitos \geq grado 2 Y/O Náuseas \geq grado 3 a pesar de seguir un tratamiento antiemético	
Otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas de \geq 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
<p>Aumento de los valores de AST y/o ALT a $> 2,5$ x LSN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a $\geq 1,5$ x LSN</p> <p>O</p> <p>Aumento de los valores de AST y/o ALT a > 5 x LSN</p>	<p>Después de la interrupción del tratamiento y de la recuperación de los niveles de transaminasas a $\leq 2,5$ 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.</p>
<p>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</p>	<p>A menos que se haya constatado que existe otra causa para ello, Vargatef se debe suspender de forma permanente.</p>

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. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias globales en la seguridad y la eficacia en pacientes de edad avanzada.

En el estudio 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 basándose en la edad del paciente (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 %; 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; ver sección 4.4). La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no se han investigado en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B y C. Por lo tanto, no se recomienda tratar con Vargatef a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C).

Forma de administración

Las cápsulas de Vargatef se deben tomar por vía oral, preferiblemente con alimentos, y tragarse enteras con agua, sin masticarlas ni partirlas.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a nintedanib, a los cacahuets, 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. 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.

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.

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

La seguridad y la eficacia de nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, el tratamiento con Vargatef no se recomienda en dichos pacientes (ver secciones 5.2).

La administración de nintedanib se asoció a un aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, FA) o de la bilirrubina, con un riesgo potencialmente más alto en el caso de las mujeres. Estos aumentos fueron reversibles en la mayoría de los casos.

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 $> 3 \times$ LSN; bilirrubina total $\geq 2 \times$ LSN y FA $< 2 \times$ 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).

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.

Anticoagulación terapéutica

No existen datos 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. 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 fenprocumon, 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, incluida la trombosis venosa profunda. Es preciso controlar de forma estrecha a tales pacientes para ver si se producen 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 estudio fase 3 1199.13 (LUME-Lung 1). Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o ictus se excluyeron de este estudio. 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.

Perforaciones gastrointestinales

La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue similar entre los grupos de tratamiento del estudio 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 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.

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 estudios 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

La exposición a nintedanib aumentó de manera lineal a la edad del paciente, presentó una correlación inversa con el peso y, por lo general, fue superior en pacientes de raza asiática. Esto puede aumentar el riesgo de desarrollar un aumento de las enzimas hepáticas. Se recomienda realizar un control estrecho en el caso de pacientes con varios de estos factores de riesgo.

En el estudio 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 los

efectos adversos 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.

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

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 que estén siendo tratadas con Vargatef para que eviten quedarse embarazadas mientras reciban este tratamiento y para que utilicen un método anticonceptivo adecuado durante al menos 3 meses después de la última dosis de Vargatef. Dado que no se ha estudiado el efecto de nintedanib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos, para evitar un embarazo se deben utilizar anticonceptivos de barrera como segunda forma de anticoncepción.

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 ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) se secretaban en la leche de las ratas lactantes. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/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

Vargatef tiene una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. 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. 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 estudio pivotal LUME-Lung 1 para pacientes con un CPNM de histología adenocarcinoma (n = 320). Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan los siguientes términos: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ 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)
Infecciones e infestaciones		Neutropenia febril, abscesos, sepsis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (incluye neutropenia febril)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido, desequilibrio electrolítico	Deshidratación	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica		
Trastornos vasculares	Hemorragia ¹⁾	Tromboembolia venosa, hipertensión	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal		Perforación ¹⁾
Trastornos hepato biliares	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Hiperbilirrubinemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Mucositis (incluida estomatitis), erupción		

¹⁾ La frecuencia no fue mayor en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel que en los pacientes tratados con placebo más docetaxel.

Descripción de reacciones adversas específicas

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

Aunque la hemorragia es una reacción adversa esperada de nintedanib debido a su mecanismo de acción, la incidencia de hemorragias fue similar en los grupos de tratamiento (placebo: 11,1 %, nintedanib: 10,9 %) en pacientes con adenocarcinoma.

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 nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

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: **no se ha asignado aún**.

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 β) 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 estudio. 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/m² de docetaxel intravenoso cada 21 días (n = 655) o 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 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 estudio 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 Contre 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 estudio 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 estudio 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 estudio, 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 estudio 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 (%) ^o	-7,76	-0,97
valor p ^o	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).

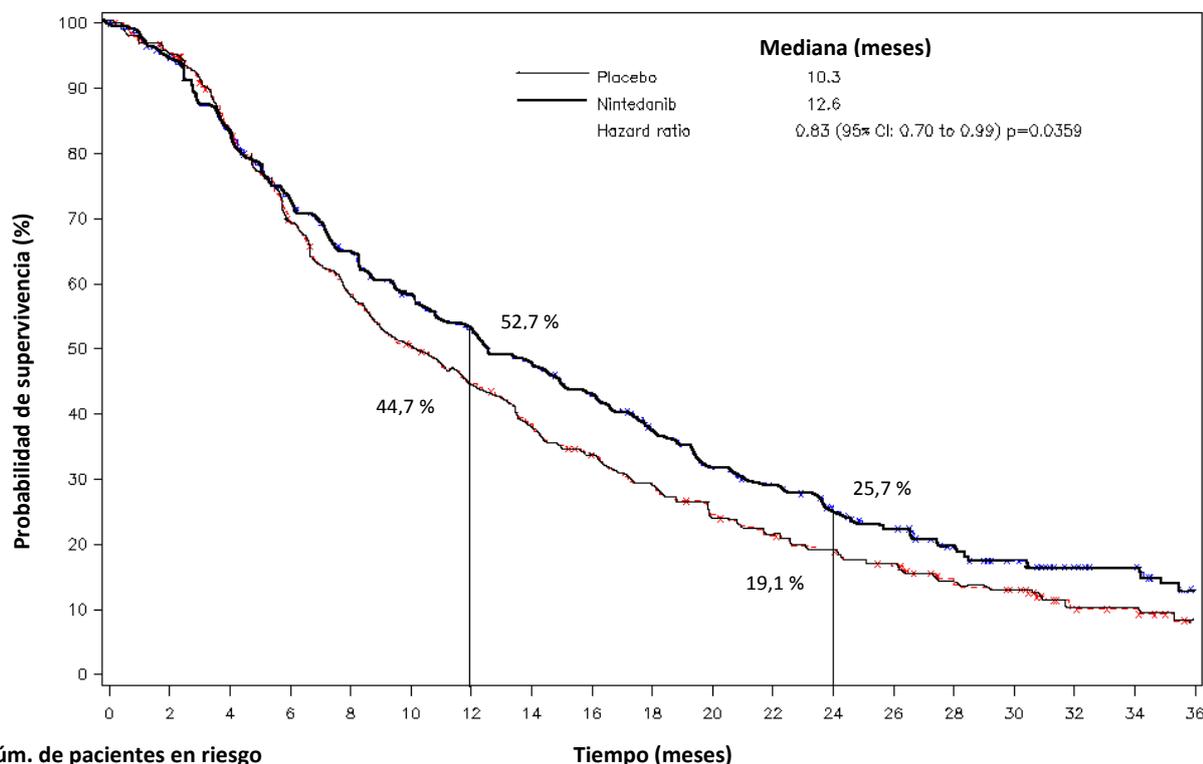
*** Análisis de la SG y análisis de seguimiento de la SLP realizados cuando se observaron 1121 casos de muerte en la población ITT global (535 episodios en pacientes con adenocarcinoma)

+ 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).

o 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



	Núm. de pacientes en riesgo																		
	Tiempo (meses)																		
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Placebo	336	312	269	219	184	159	139	119	101	88	73	62	55	46	33	29	15	13	7
Nintedanib	322	302	263	230	203	180	163	149	131	113	96	87	72	59	46	36	25	22	10

Se realizó una evaluación preespecificada en la población de pacientes con adenocarcinoma en los que se consideraba que habían entrado en el estudio 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 estudio. Esta población incluyó a los pacientes con un adenocarcinoma que habían experimentado una progresión de la enfermedad y fueron incluidos en el estudio 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 estudio 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 $< \text{IIIB/IV}$ 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 estudio específico que comparó nintedanib en monoterapia con sunitinib en monoterapia en pacientes con carcinoma de células renales. En este estudio, 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 los diferentes grupos de la población pediátrica con 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 proporcionalidad de la dosis se demostró mediante un aumento de la exposición a nintedanib (rango 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).

Distribución

Nintedanib sigue al menos una cinética de disposición bifásica. Después de una perfusión intravenosa, se observó un alto volumen de distribución (V_{ss} : 1050 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 los siguientes factores intrínsecos y extrínsecos. 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.

No se han realizado estudios con poblaciones pediátricas.

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 geométrica a nintedanib fue un 33 % superior en pacientes chinos, taiwaneses e indios, mientras que fue un 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

Los datos farmacocinéticos sobre nintedanib se recopilaron en pacientes con anomalías en los parámetros hepáticos, definidas por aumentos en los niveles de AST, ALT y bilirrubina. Se observó una tendencia a una exposición elevada en pacientes con valores de AST y ALT (hasta 10 x LSN) y niveles de bilirrubina elevados (hasta 1,5 x LSN) en el nivel basal comparado con los pacientes con niveles normales de AST, ALT y bilirrubina. En los pacientes con niveles de ALT o AST > 10 x LSN y de bilirrubina > 1,5 x LSN, los datos eran demasiado limitados para extraer conclusiones.

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 varones y del desarrollo embrionario temprano hasta la implantación en ratas no reveló efectos en el sistema reproductivo ni en la fertilidad de los varones.

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 250 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 embrionario 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 ($\leq 0,5$ % 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 (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.

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) .

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

EU/1/14/954/001
EU/1/14/954/002
EU/1/14/954/003

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vargatef 150 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene 150 mg de nintedanib (como esilato).

Excipiente 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.

Cápsulas de gelatina blanda oblongas, opacas y de color marrón, grabadas en un lado en color negro con el logotipo de 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 \geq grado 2 durante más de 7 días consecutivos a pesar de seguir un tratamiento antidiarreico O	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.
Diarrea \geq grado 3 a pesar de seguir un tratamiento antidiarreico	
Vómitos \geq grado 2 Y/O Náuseas \geq grado 3 a pesar de seguir un tratamiento antiemético	
Otras reacciones adversas no hematológicas o hematológicas de \geq 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 $\geq 1,5$ 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 $\leq 2,5$ 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. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

No se observaron diferencias globales en la seguridad y la eficacia en pacientes de edad avanzada.

En el estudio 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 basándose en la edad del paciente (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 %; 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; ver sección 4.4). La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de nintedanib no se han investigado en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B y C. Por lo tanto, no se recomienda tratar con Vargatef a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C).

Forma de administración

Las cápsulas de Vargatef se deben tomar por vía oral, preferiblemente con alimentos, y tragarse enteras con agua, sin masticarlas ni partirlas.

4.3 **Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a nintedanib, a los cacahuets, 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. 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.

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.

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

La seguridad y la eficacia de nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) o grave (Child Pugh C). Por lo tanto, el tratamiento con Vargatef no se recomienda en dichos pacientes (ver secciones 5.2).

La administración de nintedanib se asoció a un aumento de las enzimas hepáticas (ALT, AST, FA) o de la bilirrubina, con un riesgo potencialmente más alto en el caso de las mujeres. Estos aumentos fueron reversibles en la mayoría de los casos.

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 $> 3 \times$ LSN; bilirrubina total $\geq 2 \times$ LSN y FA $< 2 \times$ 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).

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.

Anticoagulación terapéutica

No existen datos 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. 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 fenprocumon, 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, incluida la trombosis venosa profunda. Es preciso controlar de forma estrecha a tales pacientes para ver si se producen 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 estudio fase 3 1199.13 (LUME-Lung 1). Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o ictus se excluyeron de este estudio. 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.

Perforaciones gastrointestinales

La frecuencia de perforaciones gastrointestinales fue similar entre los grupos de tratamiento del estudio 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 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.

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 estudios 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

La exposición a nintedanib aumentó de manera lineal a la edad del paciente, presentó una correlación inversa con el peso y, por lo general, fue superior en pacientes de raza asiática. Esto puede aumentar el riesgo de desarrollar un aumento de las enzimas hepáticas. Se recomienda realizar un control estrecho en el caso de pacientes con varios de estos factores de riesgo.

En el estudio 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 los

efectos adversos 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.

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

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 que estén siendo tratadas con Vargatef para que eviten quedarse embarazadas mientras reciban este tratamiento y para que utilicen un método anticonceptivo adecuado durante al menos 3 meses después de la última dosis de Vargatef. Dado que no se ha estudiado el efecto de nintedanib sobre el metabolismo y la eficacia de los anticonceptivos, para evitar un embarazo se deben utilizar anticonceptivos de barrera como segunda forma de anticoncepción.

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 ($\leq 0,5$ % de la dosis administrada) se secretaban en la leche de las ratas lactantes. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/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

Vargatef tiene una influencia pequeña sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. 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. 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 estudio pivotal LUME-Lung 1 para pacientes con un CPNM de histología adenocarcinoma (n = 320). Para clasificar las RAMs por frecuencia se utilizan los siguientes términos: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ 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)
Infecciones e infestaciones		Neutropenia febril, abscesos, sepsis	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia (incluye neutropenia febril)		
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido, desequilibrio electrolítico	Deshidratación	
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica		
Trastornos vasculares	Hemorragia ¹⁾	Tromboembolia venosa, hipertensión	
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, vómitos, náuseas, dolor abdominal		Perforación ¹⁾
Trastornos hepato biliares	Alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Hiperbilirrubinemia	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Mucositis (incluida estomatitis), erupción		

¹⁾ La frecuencia no fue mayor en los pacientes tratados con nintedanib más docetaxel que en los pacientes tratados con placebo más docetaxel.

Descripción de reacciones adversas específicas

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

Aunque la hemorragia es una reacción adversa esperada de nintedanib debido a su mecanismo de acción, la incidencia de hemorragias fue similar en los grupos de tratamiento (placebo: 11,1 %, nintedanib: 10,9 %) en pacientes con adenocarcinoma.

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 nacional de notificación** incluido en el [Anexo V](#).

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: **no se ha asignado aún**.

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 β) 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 estudio. 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/m² de docetaxel intravenoso cada 21 días (n = 655) o 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 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 estudio 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 Contre 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 estudio 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 estudio 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 estudio, 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 estudio 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 (%) ^o	-7,76	-0,97
valor p ^o	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).

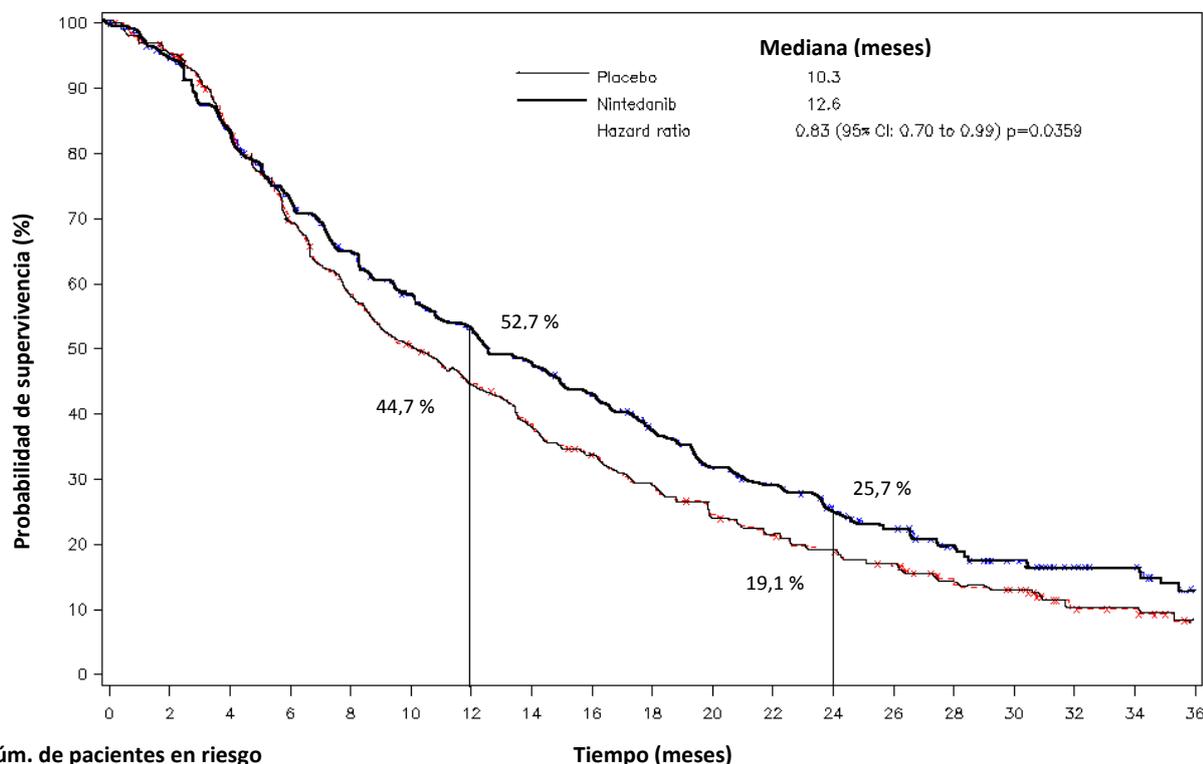
*** Análisis de la SG y análisis de seguimiento de la SLP realizados cuando se observaron 1121 casos de muerte en la población ITT global (535 episodios en pacientes con adenocarcinoma)

+ 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).

o 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



	Núm. de pacientes en riesgo																		
	Tiempo (meses)																		
Placebo	336	312	269	219	184	159	139	119	101	88	73	62	55	46	33	29	15	13	7
Nintedanib	322	302	263	230	203	180	163	149	131	113	96	87	72	59	46	36	25	22	10

Se realizó una evaluación preespecificada en la población de pacientes con adenocarcinoma en los que se consideraba que habían entrado en el estudio 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 estudio. Esta población incluyó a los pacientes con un adenocarcinoma que habían experimentado una progresión de la enfermedad y fueron incluidos en el estudio 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 estudio 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 $< \text{IIIB/IV}$ 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 estudio específico que comparó nintedanib en monoterapia con sunitinib en monoterapia en pacientes con carcinoma de células renales. En este estudio, 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 los diferentes grupos de la población pediátrica con 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 proporcionalidad de la dosis se demostró mediante un aumento de la exposición a nintedanib (rango 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).

Distribución

Nintedanib sigue al menos una cinética de disposición bifásica. Después de una perfusión intravenosa, se observó un alto volumen de distribución (V_{ss} : 1050 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 los siguientes factores intrínsecos y extrínsecos. 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.

No se han realizado estudios con poblaciones pediátricas.

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 geométrica a nintedanib fue un 33 % superior en pacientes chinos, taiwaneses e indios, mientras que fue un 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

Los datos farmacocinéticos sobre nintedanib se recopilaron en pacientes con anomalías en los parámetros hepáticos, definidas por aumentos en los niveles de AST, ALT y bilirrubina. Se observó una tendencia a una exposición elevada en pacientes con valores de AST y ALT (hasta 10 x LSN) y niveles de bilirrubina elevados (hasta 1,5 x LSN) en el nivel basal comparado con los pacientes con niveles normales de AST, ALT y bilirrubina. En los pacientes con niveles de ALT o AST > 10 x LSN y de bilirrubina > 1,5 x LSN, los datos eran demasiado limitados para extraer conclusiones.

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 varones y del desarrollo embrionario temprano hasta la implantación en ratas no reveló efectos en el sistema reproductivo ni en la fertilidad de los varones.

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 250 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 embrionario 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 ($\leq 0,5$ % 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 (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.

Tamaño de envase: 60 cápsulas .

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

EU/1/14/954/004

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE
COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN
SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica (ver Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto, sección 4.2)

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

- **Obligación de llevar a cabo medidas post-autorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
<p>Con el fin de investigar marcadores biológicos o tumorales adecuados (incluido el factor de crecimiento vascular endotelial) que permitan la identificación y la selección de una población más específica de pacientes que tenga más posibilidades de beneficiarse del tratamiento con nintedanib, el solicitante realizará y enviará los resultados de un programa de investigación de biomarcadores, que incluye lo siguiente:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Las muestras de sangre recogidas en los estudios LUME-Lung 1 y LUME-Lung 2 se evaluarán para ver la variabilidad genética de la línea germinal en factores angiogénicos, incluido el factor de crecimiento vascular endotelial o sus receptores. 2. Estudio de un solo grupo para analizar si los marcadores genéticos/genómicos (solos o combinados con covariables clínicas) podrían utilizarse para predecir la supervivencia global (SG) en pacientes con CPNM que son candidatos idóneos para el tratamiento con nintedanib. 3. Datos sobre los marcadores biológicos o tumorales de todos los estudios clínicos en el programa clínico para nintedanib. El solicitante incorporará el material recopilado para investigar los biomarcadores y los análisis de los datos de los biomarcadores en el protocolo del estudio de todos los nuevos estudios de oncología planificados para nintedanib en el futuro, siempre que sea clínicamente apropiado. 	<p>Los resultados se darán a conocer una vez al año.</p> <p>Envío de un informe final del estudio de un solo grupo: Q3 2021</p>

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE (100 MG)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vargatef 100 mg cápsulas blandas
nintedanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (como esilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 x 1 cápsulas blandas
120 x 1 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/954/001
EU/1/14/954/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vargatef 100 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE (100 MG - 60 CÁPSULAS PARA ENVASE MÚLTIPLE - SIN BLUE BOX)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vargatef 100 mg cápsulas blandas
nintedanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (como esilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 x 1 cápsulas blandas. Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/954/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vargatef 100 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

**ENVOLTORIO EXTERIOR (100 MG) – ENVASE MÚLTIPLE DE 120 CÁPSULAS –
CONTIENE BLUE BOX**

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vargatef 100 mg cápsulas blandas
nintedanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada cápsula contiene 100 mg de nintedanib (como esilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 120 (2 cajas de 60 x1) cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE
FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/954/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vargatef 100 mg

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE (150 MG)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vargatef 150 mg cápsulas blandas
nintedanib

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Una cápsula contiene 150 mg de nintedanib (como esilato).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene soja. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

60 x 1 cápsula blanda

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/954/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Vargatef 150 mg

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER - (100 MG)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vargatef 100 mg cápsulas
Nintedanib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

No abrir antes de su uso.

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER - (150 MG)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Vargatef 150 mg cápsulas
Nintedanib

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Boehringer Ingelheim (logotipo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

No abrir antes de su uso.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Vargatef 100 mg cápsulas blandas Nintedanib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Vargatef y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vargatef
3. Cómo tomar Vargatef
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vargatef
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Vargatef y para qué se utiliza

Vargatef cápsulas contiene el principio activo nintedanib. Nintedanib bloquea la actividad de un grupo de proteínas que están implicadas en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que las células cancerosas necesitan para suministrarles alimento y oxígeno. Al bloquear la actividad de estas proteínas, nintedanib puede ayudar a detener el crecimiento y la propagación del cáncer.

Este medicamento se utiliza en combinación con otro medicamento contra el cáncer (docetaxel) para tratar un cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Está dirigido a pacientes adultos con un tipo concreto de CPNM (“*adenocarcinoma*”) y que ya han recibido un tratamiento con otro medicamento para tratar este cáncer, pero en los que el tumor ha comenzado a crecer de nuevo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vargatef

No tome Vargatef:

- si es alérgico a nintedanib, a los cacahuetes, a la soja o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento

- si tiene o ha tenido problemas de hígado o si tiene o ha tenido problemas de hemorragias, en particular hemorragias recientes en el pulmón;
- si toma medicamentos para diluir la sangre (como warfarina, fenprocumon, heparina o ácido acetilsalicílico) para prevenir los coágulos de sangre. El tratamiento con Vargatef puede producir un mayor riesgo de hemorragias;
- si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica o tiene una intervención planificada. Nintedanib puede afectar a la forma en la que se curan las heridas. Por lo tanto, el

tratamiento con Vargatef se interrumpirá por lo general si se somete a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuándo reanudar el tratamiento con este medicamento

- si tiene un cáncer que se ha extendido al cerebro;

Basándose en esta información, su médico puede realizar algunos análisis de sangre, por ejemplo, para comprobar su función hepática y para determinar la rapidez con la que su sangre puede coagular. Su médico comentará los resultados de estas pruebas con usted para decidir si puede recibir Vargatef.

Informe a su médico inmediatamente mientras esté tomando este medicamento

- si tiene diarrea. Es importante tratar la diarrea en cuanto aparezcan los primeros síntomas (ver sección 4)
- si desarrolla fiebre, pues esto podría ser un indicio de neutropenia febril o de sepsis (ver sección 4)
- si experimenta dolor agudo en la zona del estómago, fiebre, escalofríos, mareos, vómitos o rigidez o hinchazón abdominal, pues estos podrían ser síntomas de tener un agujero en la pared de los intestinos (“perforación gastrointestinal”)
- si experimenta dolor, hinchazón, enrojecimiento o calor en una extremidad, pues éstos podrían ser síntomas de tener un coágulo de sangre en una de sus venas
- si tiene una hemorragia importante
- si experimenta presión o dolor en el pecho, normalmente en el lado izquierdo del cuerpo, así como dolor en el cuello, la mandíbula, el hombro o el brazo, o tiene aceleración en los latidos del corazón, dificultad para respirar, náuseas o vómitos, pues éstos podrían ser síntomas de un ataque al corazón
- si alguno de los efectos adversos que pudiera tener (ver sección 4) se agrava

Niños y adolescentes

Este medicamento no se ha estudiado en niños o adolescentes y, por lo tanto, los niños y adolescentes menores de 18 años no deben tomarlo.

Toma de Vargatef con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidas las plantas medicinales y los medicamentos obtenidos sin receta.

Este medicamento puede interactuar con otros medicamentos. Los siguientes medicamentos pueden aumentar los niveles en sangre de nintedanib, el principio activo de Vargatef y, por lo tanto, aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos (ver sección 4):

- Ketoconazol (utilizado para tratar las infecciones por hongos)
- Eritromicina (utilizada para tratar las infecciones bacterianas)

Los siguientes medicamentos pueden disminuir los niveles en sangre de nintedanib y, de este modo, reducir la eficacia de Vargatef:

- Rifampicina (un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis)
- Carbamazepina, fenitoína (utilizadas para tratar las convulsiones)
- Hierba de San Juan (una planta medicinal utilizada para tratar la depresión)

Embarazo

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No tome este medicamento durante el embarazo, ya que puede dañar al feto y causar defectos congénitos. Las mujeres que pueden quedarse embarazadas deben utilizar una combinación eficaz de métodos anticonceptivos, incluidos métodos de barrera como segunda forma de anticoncepción, mientras tomen Vargatef y durante al menos tres meses después de finalizar el tratamiento. Consulte con su médico para saber cuáles son los métodos anticonceptivos más apropiados.

Informe a su médico o farmacéutico de inmediato si se queda embarazada durante el tratamiento con Vargatef.

Lactancia

Se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna y puede causar daños al lactante. Por lo tanto, las mujeres no deben dar el pecho a su bebé mientras sigan un tratamiento con Vargatef.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de este medicamento sobre la fertilidad humana.

Conducción y uso de máquinas

No debe conducir ni utilizar máquinas si se siente mareado.

Vargatef contiene soja

Las cápsulas contienen lecitina de soja. Si es alérgico a los cacahuetses o a la soja, no tome este medicamento.

3. Cómo tomar Vargatef

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

No tome Vargatef en el mismo día que reciba el tratamiento de quimioterapia con docetaxel.

Trague las cápsulas enteras con agua, sin masticarlas ni partirlas. Se recomienda tomar las cápsulas con alimentos, es decir, durante las comidas o inmediatamente antes o después de las mismas.

La dosis recomendada es de cuatro cápsulas al día (lo que hace un total de 400 mg de nintedanib al día). No tome una dosis superior a ésta.

Esta dosis diaria se debe dividir en dos dosis de dos cápsulas con unas 12 horas de diferencia, por ejemplo, dos cápsulas por la mañana y dos cápsulas por la noche. Estas dos dosis deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día. Si toma el medicamento de este modo, garantizará que se mantiene un nivel constante de nintedanib en el cuerpo.

Reducción de la dosis

Si no puede tolerar la dosis recomendada de 400 mg al día debido a la aparición de efectos adversos (ver sección 4), su médico puede reducirle la dosis diaria de Vargatef. No reduzca la dosis ni suspenda el tratamiento por sí mismo sin consultar primero a su médico.

Su médico puede reducirle la dosis recomendada a 300 mg al día (dos cápsulas de 150 mg). En este caso, su médico le recetará Vargatef 150 mg cápsulas blandas para su tratamiento.

En caso necesario, su médico puede volver a reducirle la dosis diaria a 200 mg al día (dos cápsulas de 100 mg). Si esto ocurre, su médico le recetará la concentración adecuada de la cápsula.

En ambos casos, debe tomar una cápsula de la concentración adecuada dos veces al día con alimentos con unas 12 horas de diferencia (por ejemplo, por la mañana y por la noche) y aproximadamente a la misma hora del día.

Si su médico le ha suspendido la quimioterapia con docetaxel, debe seguir tomando Vargatef dos veces al día.

Si toma más Vargatef del que debe

Póngase en contacto inmediatamente con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Vargatef

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome su dosis siguiente de Vargatef según la pauta establecida a la siguiente hora programada y a la dosis recomendada por su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Vargatef

No deje de tomar Vargatef sin consultar primero a su médico. Es importante tomar este medicamento todos los días mientras su médico se lo recete. Si no toma este medicamento tal como le ha recetado su médico, este tratamiento para el cáncer puede no funcionar adecuadamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe prestar especial atención si experimenta los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con Vargatef:

▪ ***Diarrea (muy frecuente; puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):***

La diarrea puede producir una pérdida de líquidos y sales importantes del cuerpo (electrolitos, tales como el sodio o el potasio). Ante los primeros síntomas de diarrea, beba abundante líquido y consulte con su médico de inmediato. Inicie lo antes posible un tratamiento antidiarreico apropiado, por ejemplo, tomando loperamida, después de consultar con su médico.

▪ ***Neutropenia febril y sepsis (frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):***

El tratamiento con Vargatef puede provocar una reducción en el número de un tipo de glóbulos blancos (*neutropenia*), que son importantes para que el cuerpo pueda reaccionar adecuadamente a las infecciones bacterianas o por hongos. Como consecuencia de la neutropenia, pueden producirse fiebre (*neutropenia febril*) y envenenamiento de la sangre (*sepsis*). Informe a su médico de inmediato si tiene fiebre.

Durante el tratamiento con Vargatef, su médico realizará análisis periódicos de sus células sanguíneas y verá si existen signos de infección, tales como inflamación, fiebre o cansancio.

Los siguientes efectos adversos se han observado durante el tratamiento con este medicamento:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Diarrea; ver más arriba
- Sensación de dolor, adormecimiento y/o sensación de hormigueo en los dedos de las manos o de los pies (*neuropatía periférica*)
- Ganas de vomitar (*náuseas*)
- Vómitos
- Dolor en el estómago (abdomen)
- Hemorragia
- Reducción en el número de glóbulos blancos (*neutropenia*)
- Inflamación de las membranas mucosas que revisten el tubo digestivo, incluidas llagas en la boca y aparición de úlceras (*mucositis, incluida estomatitis*)
- Erupción
- Disminución del apetito
- Desequilibrio electrolítico
- Aumento de los valores de las enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina en sangre), que se detecta en los análisis de sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Envenenamiento de la sangre (*sepsis*); ver más arriba
- Neutropenia febril (reducción en el número de glóbulos blancos, acompañada de fiebre)

- Coágulos sanguíneos en las venas (*tromboembolismo venoso*)
- Presión arterial alta (*hipertensión*)
- Pérdida de líquidos (*deshidratación*)
- Abscesos
- Ictericia (*hiperbilirrubinemia*)

Efectos adversos poco frecuentes (poco frecuentes, pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Aparición de agujeros en la pared de los intestinos (*perforación gastrointestinal*)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Vargatef

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el embalaje y los blísters. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que el blíster que contiene las cápsulas está abierto o que una cápsula está rota.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Vargatef

- El principio activo de Vargatef es nintedanib. Cada cápsula blanda contiene 100 mg de nintedanib (como esilato).

- Los demás excipientes son:

Contenido de la cápsula: Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina (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)

Aspecto del producto y contenido del envase

Vargatef 100 mg cápsulas blandas son cápsulas oblongas, opacas y de color melocotón, grabadas en un lado en color negro con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y "100".

Existen tres tamaños de envase de Vargatef 100 mg cápsulas blandas:

- Una caja que contiene 60 cápsulas (6 blísters de aluminio con 10 cápsulas cada uno).
- Una caja que contiene 120 cápsulas (12 blísters de aluminio con 10 cápsulas cada uno).
- Un envase múltiple que contiene 120 cápsulas (2 cajas de 60 cápsulas cada una unidas por una envoltura).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases de Vargatef 100 mg cápsulas blandas.

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{mes AAAA}>.

Prospecto: información para el paciente

Vargatef 150 mg cápsulas blandas Nintedanib

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Vargatef y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vargatef
3. Cómo tomar Vargatef
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Vargatef
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Vargatef y para qué se utiliza

Vargatef cápsulas contiene el principio activo nintedanib. Nintedanib bloquea la actividad de un grupo de proteínas que están implicadas en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos que las células cancerosas necesitan para suministrarles alimento y oxígeno. Al bloquear la actividad de estas proteínas, nintedanib puede inhibir el crecimiento y la propagación de las células cancerosas.

Este medicamento se utiliza en combinación con otro medicamento contra el cáncer (docetaxel) para tratar un cáncer de pulmón llamado cáncer de pulmón no microcítico (CPNM). Está dirigido a pacientes adultos con un tipo concreto de CPNM (“*adenocarcinoma*”) y que ya han recibido un tratamiento con otro medicamento para tratar este cáncer, pero en los que el tumor ha comenzado a crecer de nuevo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Vargatef

No tome Vargatef:

- si es alérgico a nintedanib, a los cacahuetes, a la soja o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar este medicamento

- si tiene o ha tenido problemas de hígado o si tiene o ha tenido problemas de hemorragias, en particular hemorragias recientes en el pulmón
- si toma medicamentos para diluir la sangre (como warfarina, fenprocumon, heparina o ácido acetilsalicílico) para prevenir los coágulos de sangre. El tratamiento con Vargatef puede producir un mayor riesgo de hemorragias
- si se ha sometido recientemente a una intervención quirúrgica o tiene una intervención planificada. Nintedanib puede afectar a la forma en la que se curan las heridas. Por lo tanto, el

- tratamiento con Vargatef se interrumpirá por lo general si se somete a una intervención quirúrgica. Su médico decidirá cuándo reanudar el tratamiento con este medicamento
- si tiene un cáncer que se ha extendido al cerebro

Basándose en esta información, su médico puede realizar algunos análisis de sangre, por ejemplo, para comprobar su función hepática y para determinar la rapidez con la que su sangre puede coagular. Su médico comentará los resultados de estas pruebas con usted para decidir si puede recibir Vargatef.

Informe a su médico inmediatamente mientras esté tomando este medicamento

- si tiene diarrea. Es importante tratar la diarrea en cuanto aparezcan los primeros síntomas (ver sección 4)
- si desarrolla fiebre, pues esto podría ser un indicio de neutropenia febril o de sepsis (ver sección 4)
- si experimenta dolor agudo en la zona del estómago, fiebre, escalofríos, mareos, vómitos o rigidez o hinchazón abdominal, pues estos podrían ser síntomas de tener un agujero en la pared de los intestinos (‘perforación gastrointestinal ’)
- si experimenta dolor, hinchazón, enrojecimiento o calor en una extremidad, pues éstos podrían ser síntomas de tener un coágulo de sangre en una de sus venas
- si tiene una hemorragia importante
- si experimenta presión o dolor en el pecho, normalmente en el lado izquierdo del cuerpo, así como dolor en el cuello, la mandíbula, el hombro o el brazo, o tiene aceleración en los latidos del corazón, dificultad para respirar, náuseas o vómitos, pues éstos podrían ser síntomas de un ataque al corazón
- si alguno de los efectos adversos que pudiera tener (ver sección 4) se agrava

Niños y adolescentes

Este medicamento no se ha estudiado en niños o adolescentes y, por lo tanto, los niños y adolescentes menores de 18 años no deben tomarlo.

Toma de Vargatef con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento, incluidas las plantas medicinales y los medicamentos obtenidos sin receta.

Este medicamento puede interactuar con otros medicamentos. Los siguientes medicamentos pueden aumentar los niveles en sangre de nintedanib, el principio activo de Vargatef y, por lo tanto, aumentar el riesgo de sufrir efectos adversos (ver sección 4):

- Ketoconazol (utilizado para tratar las infecciones por hongos)
- Eritromicina (utilizada para tratar las infecciones bacterianas)

Los siguientes medicamentos pueden disminuir los niveles en sangre de nintedanib y, de este modo, reducir la eficacia de Vargatef:

- Rifampicina (un antibiótico utilizado para tratar la tuberculosis)
- Carbamazepina, fenitoína (utilizadas para tratar las convulsiones)
- Hierba de San Juan (una planta medicinal utilizada para tratar la depresión)

Embarazo

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

No tome este medicamento durante el embarazo, ya que puede dañar al feto y causar defectos congénitos. Las mujeres que pueden quedarse embarazadas deben utilizar una combinación eficaz de métodos anticonceptivos, incluidos métodos de barrera como segunda forma de anticoncepción, mientras tomen Vargatef y durante al menos tres meses después de finalizar el tratamiento. Consulte con su médico para saber cuáles son los métodos anticonceptivos más apropiados. Informe a su médico o farmacéutico de inmediato si se queda embarazada durante el tratamiento con Vargatef.

Lactancia

Se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna y puede causar daños al lactante. Por lo tanto, las mujeres no deben dar el pecho a su bebé mientras sigan un tratamiento con Vargatef.

Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de este medicamento sobre la fertilidad humana.

Conducción y uso de máquinas

No debe conducir ni utilizar máquinas si se siente mareado.

Vargatef contiene soja

Las cápsulas contienen lecitina de soja. Si es alérgico a los cacahuets o a la soja, no utilice este medicamento.

3. Cómo tomar Vargatef

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

No tome Vargatef en el mismo día que reciba el tratamiento de quimioterapia con docetaxel.

Trague las cápsulas enteras con agua, sin masticarlas ni partirlas. Se recomienda tomar la cápsula con alimentos, es decir, durante las comidas o inmediatamente antes o después de las mismas.

La dosis recomendada es de dos cápsulas al día (lo que hace un total de 300 mg de nintedanib al día). No tome una dosis superior a ésta.

Esta dosis diaria se debe dividir en dos dosis de una cápsula con unas 12 horas de diferencia, por ejemplo, una cápsula por la mañana y una cápsula por la noche. Las dos dosis deben tomarse aproximadamente a la misma hora cada día. Si toma el medicamento de este modo, garantizará que se mantiene un nivel constante de nintedanib en el cuerpo.

Reducción de la dosis

Si no puede tolerar la dosis recomendada de 300 mg al día debido a la aparición de efectos adversos (ver sección 4), su médico puede reducirle la dosis diaria recomendada de Vargatef a 200 mg al día (dos cápsulas de 100 mg) . En este caso, su médico le recetará Vargatef 100 mg cápsulas blandas para su tratamiento.

Debe tomar una cápsula de esta concentración dos veces al día con alimentos con unas 12 horas de diferencia (por ejemplo, por la mañana y por la noche) y aproximadamente a la misma hora del día.

No reduzca la dosis ni suspenda el tratamiento por sí mismo sin consultar primero a su médico.

Si su médico le ha suspendido la quimioterapia con docetaxel, debe seguir tomando Vargatef dos veces al día.

Si toma más Vargatef del que debe

Póngase en contacto inmediatamente con su médico o farmacéutico.

Si olvidó tomar Vargatef

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Tome su dosis siguiente de Vargatef según la pauta establecida a la siguiente hora programada y a la dosis recomendada por su médico o farmacéutico.

Si interrumpe el tratamiento con Vargatef

No deje de tomar Vargatef sin consultar primero a su médico. Es importante tomar este medicamento todos los días mientras su médico se lo recete. Si no toma este medicamento tal como le ha recetado su médico, este tratamiento para el cáncer puede no funcionar adecuadamente.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Debe prestar especial atención si experimenta los siguientes efectos adversos durante el tratamiento con Vargatef:

- ***Diarrea (muy frecuente; puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):***

La diarrea puede producir una pérdida de líquidos y sales importantes del cuerpo (electrolitos, tales como el sodio o el potasio). Ante los primeros síntomas de diarrea, beba abundante líquido y consulte con su médico de inmediato. Inicie lo antes posible un tratamiento antidiarreico apropiado, por ejemplo, tomando loperamida, después de consultar con su médico.

- ***Neutropenia febril y sepsis (frecuente, puede afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):***

El tratamiento con Vargatef puede provocar una reducción en el número de un tipo de glóbulos blancos (*neutropenia*), que son importantes para que el cuerpo pueda reaccionar adecuadamente a las infecciones bacterianas o por hongos. Como consecuencia de la neutropenia, pueden producirse fiebre (*neutropenia febril*) y envenenamiento de la sangre (*sepsis*). Informe a su médico de inmediato si tiene fiebre.

Durante el tratamiento con Vargatef, su médico realizará análisis periódicos de sus células sanguíneas y verá si existen signos de infección, tales como inflamación, fiebre o cansancio.

Los siguientes efectos adversos se han observado durante el tratamiento con este medicamento:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes)

- Diarrea; ver más arriba
- Sensación de dolor, adormecimiento y/o sensación de hormigueo en los dedos de las manos o de los pies (*neuropatía periférica*)
- Ganas de vomitar (*náuseas*)
- Vómitos
- Dolor en el estómago (abdomen)
- Hemorragia
- Reducción en el número de glóbulos blancos (*neutropenia*)
- Inflamación de las membranas mucosas que revisten el tubo digestivo, incluidas llagas en la boca y aparición de úlceras (*mucositis, incluida estomatitis*)
- Erupción
- Disminución del apetito
- Desequilibrio electrolítico
- Aumento de los valores de las enzimas hepáticas (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina en sangre), que se detecta en los análisis de sangre.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes)

- Envenenamiento de la sangre (*sepsis*); ver más arriba
- Neutropenia febril (reducción en el número de glóbulos blancos, acompañada de fiebre)
- Coágulos sanguíneos en las venas (*tromboembolismo venoso*)
- Presión arterial alta (*hipertensión*)
- Pérdida de líquidos (*deshidratación*)
- Abscesos
- Ictericia (*hiperbilirrubinemia*)

Efectos adversos poco frecuentes (poco frecuentes, pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- Aparición de agujeros en la pared de los intestinos (*perforación gastrointestinal*)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Anexo V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Vargatef

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja, el embalaje y los blísters. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No conservar a temperatura superior a 25 °C.

Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

No utilice este medicamento si observa que el blíster que contiene las cápsulas está abierto o que una cápsula está rota.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Vargatef

- El principio activo de Vargatef es nintedanib. Cada cápsula blanda contiene 150 mg de nintedanib (como esilato).

- Los excipientes son:

Contenido de la cápsula: Triglicéridos de cadena media, grasa dura, lecitina (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 negra: Goma laca, óxido de hierro negro (E172), propilenglicol (E1520)

Aspecto de Vargatef y contenido del envase

Vargatef 150 mg cápsulas son cápsulas oblongas, opacas y de color marrón, grabadas en un lado en color negro con el logotipo de la empresa Boehringer Ingelheim y "150".

Una caja contiene 60 cápsulas (6 blísters de aluminio con 10 cápsulas cada uno).

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Fecha de la última revisión de este prospecto: <{mes AAAA}>.