



## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

NINTEDANIB

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

VIA ORAL

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Agentes antineoplásicos. Inhibidor de la proteína cinasa. **Código ATC:** L01EX09

### 3.1. Farmacodinamia

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  $\alpha$  y  $\beta$ ) 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) y que ha demostrado que participan en la patogenia de la remodelación del tejido fibrótico en las enfermedades pulmonares intersticiales.

Además, Nintedanib inhibe las cinasas Lck (proteína tirosina cinasa específica de los linfocitos), Lyn (proteína tirosina cinasa lyn), Src (proteína tirosina cinasa proto-oncogénica Src) y CSF1R (receptor del factor estimulante de colonias de tipo 1).

### **Efectos farmacodinámicos**

#### Fibrosis Pulmonar Idiopática (FPI)

En los estudios *in vitro* con células humanas, se ha demostrado que Nintedanib inhibe los procesos que se supone que participan en el inicio de la patogenia fibrótica, la liberación de mediadores profibróticos de las células monocíticas de sangre periférica y la polarización de los macrófagos a macrófagos activados de forma alternativa. Se ha demostrado que Nintedanib inhibe los procesos fundamentales en la fibrosis de los órganos, la proliferación y la migración de los fibroblastos y la transformación al fenotipo de miofibroblasto activo y la secreción de matriz extracelular. En los estudios realizados en animales con múltiples modelos de FPI, ES/EPI-ES, EPI asociada a artritis reumatoide (AR) y otras fibrosis de órganos,





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Nintedanib ha demostrado efectos antiinflamatorios y antifibróticos en el pulmón, la piel, el corazón, el riñón y el hígado. Nintedanib también ejerció actividad vascular. Redujo la apoptosis de las células endoteliales microvasculares dérmicas y atenuó la remodelación vascular pulmonar reduciendo la proliferación de las células de músculo liso vascular, el grosor de las paredes de los vasos pulmonares y el porcentaje de vasos pulmonares ocluidos.

### Cáncer Pulmonar No Microcítico (NSCLC)

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 hospedero, así como a las células perivasculares, con el fin de facilitar el suministro de oxígeno y nutrientes a través del sistema vascular del hospedero. 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.

## 3.2. Farmacocinética

### **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% (IC del 90%: 3,615 - 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<sub>max</sub> en ayunas: 2,00 horas; con alimentos: 3,98 horas).

### **Distribución**

Nintedanib sigue al menos una cinética de disposición bifásica. Después de una





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

perfusión intravenosa, se observó un alto volumen de distribución (Vss: 1.050 l, 45,0% de gCV).

La unión a proteínas *in vitro* de Nintedanib en el plasma humano fue alta, con una fracción unida del 97,8 %. Se considera que la albúmina sérica es la proteína de unión más importante. Nintedanib se distribuye preferentemente en el plasma, con una relación sangre/plasma de 0,869.

### **Biotransformación**

La reacción metabólica prevalente para Nintedanib es la ruptura hidrolítica mediante esterasas que dan lugar a la fracción de ácido libre BIBF 1202. A continuación, BIBF 1202 se glucuronida mediante enzimas UGT, concretamente UGT 1A1, UGT 1A7, UGT 1A8 y UGT 1A10, a glucurónido de BIBF 1202.

Tan solo una pequeña proporción de la biotransformación de Nintedanib se realiza a través de las vías CYP, siendo la CYP3A4 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.

### **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 10 a 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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

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  $AUC_{T}$ . Las concentraciones mínimas de Nintedanib permanecieron estables durante más de un año.

### **Análisis farmacocinético en poblaciones especiales**

Las propiedades farmacocinéticas de Nintedanib fueron similares en los voluntarios sanos, los pacientes con FPI, los pacientes con otras EPI fibrosantes crónicas con un fenotipo progresivo, los pacientes con EPI-ES y los pacientes con cáncer. La exposición a Nintedanib no se vio afectada por el sexo (corregido por el peso corporal), la insuficiencia renal leve y moderada (calculada según el aclaramiento de creatinina), las metástasis hepáticas, el estado general medido por ECOG, el consumo de alcohol ni por el genotipo de la *gp-P*.

Los análisis farmacocinéticos poblacionales indicaron unos efectos moderados en la exposición a Nintedanib dependiendo de la edad, el peso corporal y el grupo étnico (ver más abajo).

Teniendo en cuenta la alta variabilidad de la exposición entre individuos, los efectos moderados observados 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

### **Edad**

La exposición a Nintedanib aumentó linealmente con la edad. El  $AUC_{T,ss}$  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  $AUC_{T,ss}$  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.

### **Origen étnico**

La exposición media de la población a Nintedanib fue un 33 - 50% superior en pacientes chinos, taiwaneses e indios y un 16 % superior en pacientes japoneses, mientras que fue un 16 - 22% inferior en el caso de pacientes coreanos comparados con los caucásicos (corregido por peso corporal). Teniendo en cuenta la alta





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

variabilidad de la exposición entre individuos, estos efectos no se consideran clínicamente relevantes. Los datos procedentes de individuos de origen africano eran muy limitados, pero se encuentran en el mismo rango que en el caso de los caucásicos.

### **Insuficiencia hepática**

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

### **3.3 Información preclínica sobre seguridad**

En los estudios de toxicología de dosis repetidas en ratas, los efectos adversos (p. ej., engrosamiento de las placas epifisarias, lesiones de los incisivos) estuvieron mayormente relacionados con el mecanismo de acción de Nintedanib. Estos cambios son efectos conocidos de otros inhibidores del VEGFR-2 y pueden considerarse efectos de la clase farmacológica.

Se observó un cuadro de diarrea y vómitos acompañado de una disminución del consumo de alimentos y descenso del peso corporal. Las elevaciones leves de las enzimas hepáticas que no se debieron a efectos adversos serios, como la diarrea, se observaron únicamente en los monos Rhesus.

En las ratas y conejos, en un nivel de exposición aproximadamente 3,6 a 7,2 veces más bajos que los correspondientes a la dosis máxima recomendada para los seres humanos, se observaron efectos de teratogenia y letalidad embrionofetal, y ligeros efectos sobre el desarrollo del esqueleto axial y sobre el desarrollo de las grandes arterias.

Los estudios de genotoxicidad no indicaron ningún potencial mutagénico para Nintedanib.

## **4. INDICACIONES**

Tratamiento de segunda línea en combinación con docetaxel para los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC) localmente avanzado, metastásico o recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma.

Tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) en la reducción de la progresión de la enfermedad.





## 5. POSOLOGIA

### 5.1 Dosis:

**Tratamiento de segunda línea en combinación con docetaxel para los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC) localmente avanzado, metastásico o recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma:**

Adultos: 200 mg cada 12 horas, en los días 2 a 21 de un ciclo de tratamiento estándar de docetaxel de 21 días.

No debe ser administrado el mismo día de la administración de la quimioterapia de docetaxel (día 1).

**Tratamiento de la fibrosis pulmonar Idiopática (FPI) en la reducción de la progresión de la enfermedad:**

Adultos y ancianos: 150 mg cada 12 horas.

### 5.2. Dosis máxima

La dosis usual recomendada. El uso de dosis superiores no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

### 5.3. Dosis en pacientes especiales

**Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años)**

No se observaron diferencias globales en la seguridad y la eficacia en pacientes de edad avanzada. *A priori*, no es necesario un ajuste de la dosis en función de la edad del paciente. Los pacientes con una edad igual o superior a 75 años pueden tener más probabilidades de necesitar una reducción de la dosis para tratar los efectos adversos.

**Insuficiencia renal**

Menos del 1% de una dosis única de Nintedanib se elimina a través del riñón. 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**

**Tratamiento de segunda línea en combinación con docetaxel para los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC) localmente avanzado, metastásico o recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma:**

Nintedanib se elimina sobre todo a través de la excreción biliar y fecal (> 90%). Aumento de la exposición en pacientes con insuficiencia hepática (Child Pugh A,





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Child Pugh B. Teniendo en cuenta los datos clínicos, no es necesario realizar un ajuste de la dosis inicial en el caso de pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A). Los datos de seguridad disponibles de 9 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) son limitados y resultan insuficientes para caracterizar esta población. La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de Nintedanib no se han investigado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C). No se recomienda tratar con Nintedanib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C).

### **Tratamiento de la fibrosis pulmonar Idiopática (FPI) en la reducción de la progresión de la enfermedad:**

En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), la dosis recomendada de Nintedanib es de 100 mg dos veces al día con aproximadamente 12 horas de intervalo entre la administración de las dos dosis. En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child Pugh A), se debe considerar la interrupción o la suspensión del tratamiento para el manejo de las reacciones adversas. La seguridad y la eficacia de Nintedanib no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática clasificada como Child Pugh B y C. No se recomienda tratar con Nintedanib a pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) y grave (Child Pugh C).

### **Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de Nintedanib en niños de 0 a 18 años. No se dispone de datos.

#### **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

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

### **Tratamiento de segunda línea en combinación con docetaxel para los pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC) localmente avanzado, metastásico o recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma:**

No debe ser administrado el mismo día de la administración de la quimioterapia de docetaxel (día 1).

No debe excederse la dosis máxima diaria de 400 mg.

En caso de trastornos gastrointestinales o elevación de transaminasas (aumento de los valores de AST y/o ALT a  $> 2,5 \times$  LSN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a  $\geq 1,5 \times$  LSN o aumento de los valores de AST y/o ALT a  $> 5 \times$  LSN) debe reducirse la dosificación de: 200 mg dos veces al día a 150 mg dos veces al día y, en caso necesario, una segunda 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  $> 3 \times$  LSN en combinación con un aumento de la bilirrubina total a  $\geq 2 \times$  LSN y FA  $< 2 \times$  LSN: A menos que se haya





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

constatado que existe otra causa para ello, Nintedanib se debe suspender de forma permanente.

### **Tratamiento de la fibrosis pulmonar Idiopática (FPI) en la reducción de la progresión de la enfermedad:**

No debe excederse la dosis máxima diaria de 300 mg.

En caso de trastornos gastrointestinales o elevación de transaminasas debe reducirse la dosificación: de 150 mg dos veces al día a 100 mg dos veces al día y, en caso necesario, interrupción temporal hasta que la reacción adversa se haya resuelto. Posterior a ello podrá reanudarse la dosis de 150 mg dos veces al día, si el paciente no tolera este régimen, a 100 mg dos veces al día.

Si un paciente no tolera 100 mg dos veces al día, el tratamiento debe suspenderse.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- No conocidas (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Resumen de la frecuencia de las reacciones adversas que se describieron en el ensayo pivotal LUME-Lung 1 para pacientes con un CPNM de histología adenocarcinoma (n=320) o a partir del periodo de poscomercialización.

### **Infecciones e infestaciones:**

Frecuentes: Septicemia, neutropenia febril, abscesos.

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Muy frecuentes: Neutropenia (incluye neutropenia febril).

Frecuentes: Trombocitopenia.

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Muy frecuentes: Apetito disminuido, desequilibrio electrolítico.

Frecuentes: Pérdida de peso, deshidratación.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Muy frecuentes: Neuropatía periférica.





Poco frecuente: Cefalea<sup>1)</sup>.

### **Trastornos cardiacos**

Poco frecuente: Infarto de miocardio.

### **Trastornos vasculares**

Muy frecuentes: Hemorragia<sup>1)</sup>.

Frecuentes: Tromboembolia venosa<sup>2)</sup>, Hipertensión.

Frecuencia no conocida: Aneurismas y disecciones arteriales.

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Diarrea, vómitos, náusea, dolor abdominal.

Poco frecuentes: Perforación<sup>1)</sup>, Pancreatitis<sup>3)</sup>.

Frecuencia no conocida: Colitis

### **Trastornos hepatobiliares**

Muy frecuentes: Alanina aminotransferasa elevada (ALT), Aspartato, aminotransferasa (AST) elevada, aumento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre.

Frecuentes: Hiperbilirrubinemia, Gamma glutamiltransferasa (GGT) elevada.

Poco frecuentes: Daño hepático inducido por el fármaco.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.**

Muy frecuentes: Mucositis (incluida estomatitis), erupción, alopecia<sup>1)</sup>.

Frecuentes: Prurito.

### **Trastornos renales y urinarios**

Poco frecuentes: Fallo renal.

En los ensayos clínicos y durante la experiencia de poscomercialización en pacientes con fibrosis pulmonar Idiopática (FPI) en la reducción de la progresión de la enfermedad:

### **Trastornos de la sangre y del sistema linfático**

Poco frecuente: Trombocitopenia.

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

2) Se han notificado casos de embolia pulmonar.

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





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

### **Trastornos del metabolismo y de la nutrición**

Frecuente: Pérdida de peso, apetito disminuido.

Poco frecuentes: deshidratación.

### **Trastornos del sistema nervioso**

Frecuentes: Cefalea.

### **Trastornos cardiacos**

Poco frecuente: Infarto de miocardio.

### **Trastornos vasculares**

Frecuente: Sangrado.

Poco frecuente: Hipertensión.

Frecuencia no conocida: Aneurismas y disecciones arteriales.

### **Trastornos gastrointestinales**

Muy frecuentes: Diarrea, náusea, dolor abdominal.

Frecuentes: Vómitos.

Poco frecuentes: Pancreatitis, colitis.

### **Trastornos hepatobiliares**

Muy frecuente: Aumento de las enzimas hepáticas.

Frecuentes: Aumento de la alanina aminotransferasa (ALT), Aumento de la aspartato aminotransferasa (AST), Aumento de la gamma-glutamyl-transferasa (GGT).

Poco frecuente: Daño hepático inducido por el fármaco, hiperbilirrubinemia, aumento de la fosfatasa alcalina (FA) en sangre.

### **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.**

Frecuentes: Erupción.

Poco frecuentes: Prurito, alopecia.

### **Trastornos renales y urinarios**

Frecuencia no conocida: Insuficiencia renal.

“Agradecemos a los profesionales de la salud y a la comunidad en general, notificar las sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos, con el fin de mantener la calidad, seguridad y eficacia de los Productos Farmacéuticos.

Es importante la notificación al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) a través la página web del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, [www.inhrr.gob.ve](http://www.inhrr.gob.ve)”.





## 7. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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 Cmax 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 Cmax en la administración conjunta con rifampicina en comparación con la administración de Nintedanib en monoterapia. Si se administran de forma conjunta con Nintedanib, los inhibidores potentes de la gp-P (por ejemplo ketoconazol o eritromicina) pueden aumentar la exposición a Nintedanib. En tales casos, es preciso controlar estrechamente a los pacientes para evaluar la tolerabilidad a Nintedanib. El tratamiento de las reacciones adversas puede requerir la interrupción, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Nintedanib.

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. Así pues, se considera que hay pocas probabilidades de que se produzcan interacciones farmacológicas con Nintedanib basándose en el metabolismo de las enzimas CYP.

Administración conjunta con otros medicamentos.

La administración conjunta de Nintedanib con docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup>) no afectó significativamente a la farmacocinética de estos medicamentos.

La administración conjunta de Nintedanib con anticonceptivos hormonales orales no alteró la farmacocinética de los anticonceptivos hormonales orales de forma significativa.

La administración conjunta de Nintedanib y bosentán no alteró la farmacocinética de Nintedanib





## 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Se desconoce

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

Trastornos gastrointestinales. Se puede presentar diarrea de leve a moderada en los pacientes tratados con Nintedanib. La diarrea debe tratarse ante la aparición de los primeros signos con una hidratación adecuada y con productos medicinales antidiarreicos, p. ej., loperamida, y puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción temporaria o definitiva del tratamiento con Nintedanib.

Las náuseas y los vómitos, en la mayoría de los casos fueron de severidad leve a moderada. Si los síntomas persisten a pesar de la instauración de atención médica de soporte adecuada (incluyendo terapia antiemética), puede ser necesaria una reducción de la dosis o bien la interrupción temporal o definitiva del tratamiento con Nintedanib.

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

Los niveles de transaminasas, FA y bilirrubina se deben evaluar antes de iniciar el tratamiento con Nintedanib, una vez al mes y de ahí en adelante de forma periódica, por ejemplo, en cada visita del paciente o siempre que esté clínicamente indicado.

Si se detecta aumento relevante de las enzimas hepáticas, puede ser preciso reducir la dosis, interrumpir o suspender el tratamiento con Nintedanib. Asimismo, es preciso investigar otras posibles causas del aumento 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 Nintedanib debe interrumpirse. A menos que se haya constatado que existe otra causa para ello, se debe suspender de forma permanente.

Los pacientes con bajo peso corporal ( $< 65 \text{ kg}$ ), asiáticos y las mujeres tienen un mayor riesgo de aumento de las enzimas hepáticas. La exposición a Nintedanib aumentó de manera lineal con la edad del paciente, lo cual puede también aumentar el riesgo de presentar un aumento de las enzimas hepáticas. Se recomienda realizar un control estrecho en pacientes con estos factores de riesgo.





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

**Función renal.** Se han notificado casos de insuficiencia/fallo renal, algunos de ellos con un desenlace mortal, con el uso de Nintedanib.

Los pacientes deben ser controlados durante el tratamiento con Nintedanib, con especial atención aquellos pacientes que presenten factores de riesgo para insuficiencia/fallo renal. En caso de insuficiencia/fallo renal, se debe considerar el ajuste del tratamiento.

**Hemorragia.** La inhibición del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) puede estar asociada a un aumento del riesgo de hemorragia.

Los pacientes con riesgo conocido de presentar sangrado, incluidos los pacientes con una predisposición hereditaria al sangrado o los pacientes que recibían una dosis completa de anticoagulante, no se incluyeron en los ensayos clínicos. 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 Nintedanib.

Se han notificado episodios de sangrado no graves y graves, algunos de ellos mortales, en el periodo de poscomercialización (incluidos pacientes con o sin tratamiento anticoagulante u otros medicamentos que podrían causar sangrado). Por lo tanto, estos pacientes solo deben ser tratados con Nintedanib si los beneficios esperados superan el riesgo potencial.

**Episodios tromboembólicos arteriales.** Los pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o ictus se excluyeron de los ensayos clínicos.

Se deben tomar las debidas precauciones cuando se 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.

**Tromboembolismo venoso.** Debido al mecanismo de acción de Nintedanib, los pacientes podrían tener un mayor riesgo de padecer eventos tromboembólicos.

Se debe tener precaución especialmente en pacientes con factores de riesgo adicionales de episodios tromboembólicos. El tratamiento con Nintedanib se debe suspender en el caso de pacientes con reacciones tromboembólicas venosas que puedan poner en peligro su vida.

**Aneurismas y disecciones arteriales.** El uso de inhibidores de la vía VEGF en pacientes con o sin hipertensión puede promover la formación de aneurismas y/o disecciones arteriales. Antes de iniciar el tratamiento con Nintedanib, este riesgo se





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

debe evaluar de forma cuidadosa en pacientes con factores de riesgo como hipertensión o antecedentes de aneurisma.

**Metástasis cerebral.** En los pacientes tratados con Nintedanib en combinación con docetaxel con cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC) localmente avanzado, metastásico o recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma, 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  $\geq 4$  semanas antes de comenzar el tratamiento con Nintedanib. No obstante, es preciso controlar de forma estrecha a tales pacientes para ver si se producen signos y síntomas de hemorragia cerebral. Los pacientes con metástasis cerebral activa se excluyeron de los ensayos clínicos, por lo que no se recomienda tratarlos con Nintedanib.

**Neutropenia y septicemia.** En los pacientes tratados con Nintedanib en combinación con docetaxel con cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC) localmente avanzado, metastásico o recurrente con histología tumoral de adenocarcinoma se observó una mayor frecuencia de neutropenia de grado CTCAE  $> 3$ , en comparación con los pacientes que recibieron tratamiento con docetaxel solo. Se han observado complicaciones posteriores de dicho cuadro, como septicemia o neutropenia febril.

Debe efectuarse un control frecuente mediante hemogramas completos al comienzo de cada ciclo de tratamiento y alrededor del nadir en los pacientes que reciban tratamiento con Nintedanib en combinación con docetaxel, y según esté clínicamente indicado tras la administración del último ciclo de la combinación.

**Perforaciones gastrointestinales y colitis isquémica.** Debido al mecanismo de acción de Nintedanib, los pacientes pueden presentar un riesgo más alto de sufrir perforaciones gastrointestinales. Se han notificado casos de perforaciones gastrointestinales y casos de colitis isquémica, algunos de ellos mortales, durante el periodo de poscomercialización. Se deben tomar las debidas precauciones cuando se trate a pacientes que se hayan sometido anteriormente a una cirugía abdominal, tengan antecedentes de úlceras pépticas o enfermedad diverticular o reciban tratamiento concomitante con corticosteroides o AINEs. El tratamiento con Nintedanib se debe iniciar como mínimo 4 semanas después de una cirugía abdominal. El tratamiento con Nintedanib se debe suspender de forma permanente en el caso de pacientes que desarrollen una perforación gastrointestinal o una colitis isquémica. De forma excepcional, se puede reanudar el tratamiento con Nintedanib tras la resolución completa de la colitis isquémica y tras una evaluación meticulosa del estado del paciente y de otros factores de riesgo.





Hipertensión arterial. La administración de Nintedanib puede aumentar la tensión arterial. La tensión arterial sistémica se debe medir de forma periódica y siempre que esté indicado clínicamente.

Hipertensión pulmonar. Los datos sobre el uso de Nintedanib en pacientes con hipertensión pulmonar son limitados. Nintedanib no debe usarse en pacientes con hipertensión pulmonar grave. Se recomienda una vigilancia estrecha en pacientes con hipertensión pulmonar leve y moderada.

Complicaciones en la cicatrización de las heridas. En los ensayos clínicos, no se observó un aumento de la frecuencia de complicaciones en la cicatrización de las heridas. Teniendo en cuenta su mecanismo de acción, Nintedanib puede dificultar 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 Nintedanib 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.

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 soya provocan reacciones alérgicas, incluido un choque anafiláctico grave en personas con alergia a la soya. Los pacientes con una alergia conocida a la proteína del maní presentan un mayor riesgo de desarrollar reacciones graves a los preparados de soya.

## 8.1. Embarazo

No existe información sobre el uso de Nintedanib en mujeres embarazadas, pero los estudios preclínicos de este principio activo en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. Como Nintedanib puede causar daño fetal también en humanos, no se debe utilizar durante el embarazo.

Se debe aconsejar a las pacientes que informen a su médico si se quedan embarazadas durante el tratamiento con Nintedanib.

Si una paciente se queda embarazada mientras está recibiendo tratamiento con Nintedanib, debe 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 Nintedanib.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia.





## 8.2. 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 (menor o igual 0,5% de la dosis administrada) se excretaban en la leche de las ratas lactantes. No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/lactantes.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

## 8.3. Fertilidad

Basándose en las investigaciones preclínicas, no hay pruebas de que afecte a la fertilidad masculina. No se dispone de datos con humanos o animales sobre los potenciales efectos de Nintedanib en la fertilidad femenina.

## 8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## 9. CONTRAINDICACIONES

En pacientes con hipersensibilidad conocida a Nintedanib, al maní o a la soya, o a cualquiera de sus excipientes.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

## 10. SOBREDOSIS

No hay ningún antídoto ni tratamiento específico en el caso de producirse una sobredosis de Nintedanib. En el caso de producirse una sobredosis, es preciso interrumpir el tratamiento e iniciar las medidas de apoyo generales que resulten adecuadas.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A Juicio del Facultativo.

ADVERTENCIAS:





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV - Los Chaguaramos  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela - C.P. 1041  
Teléfono: (0058 212) 219 1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

### CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia

### CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Gobierno Bolivariano  
de Venezuela

Ministerio del Poder Popular  
para la Salud

Instituto Nacional de Higiene  
"Rafael Rangel"

